MENTE y CEREBRO
Cuadernos
N.º 8 - 2014
6,90 €
investigacionyciencia.es

Cuadernos MENTE y CEREBRO

NEUROGLÍA

Biología y funciones de las células nerviosas más abundantes en el tejido cerebral

ASTROCITOS
Coordinadores de la actividad neuronal

MICROGLÍA
Los macrófagos del cerebro

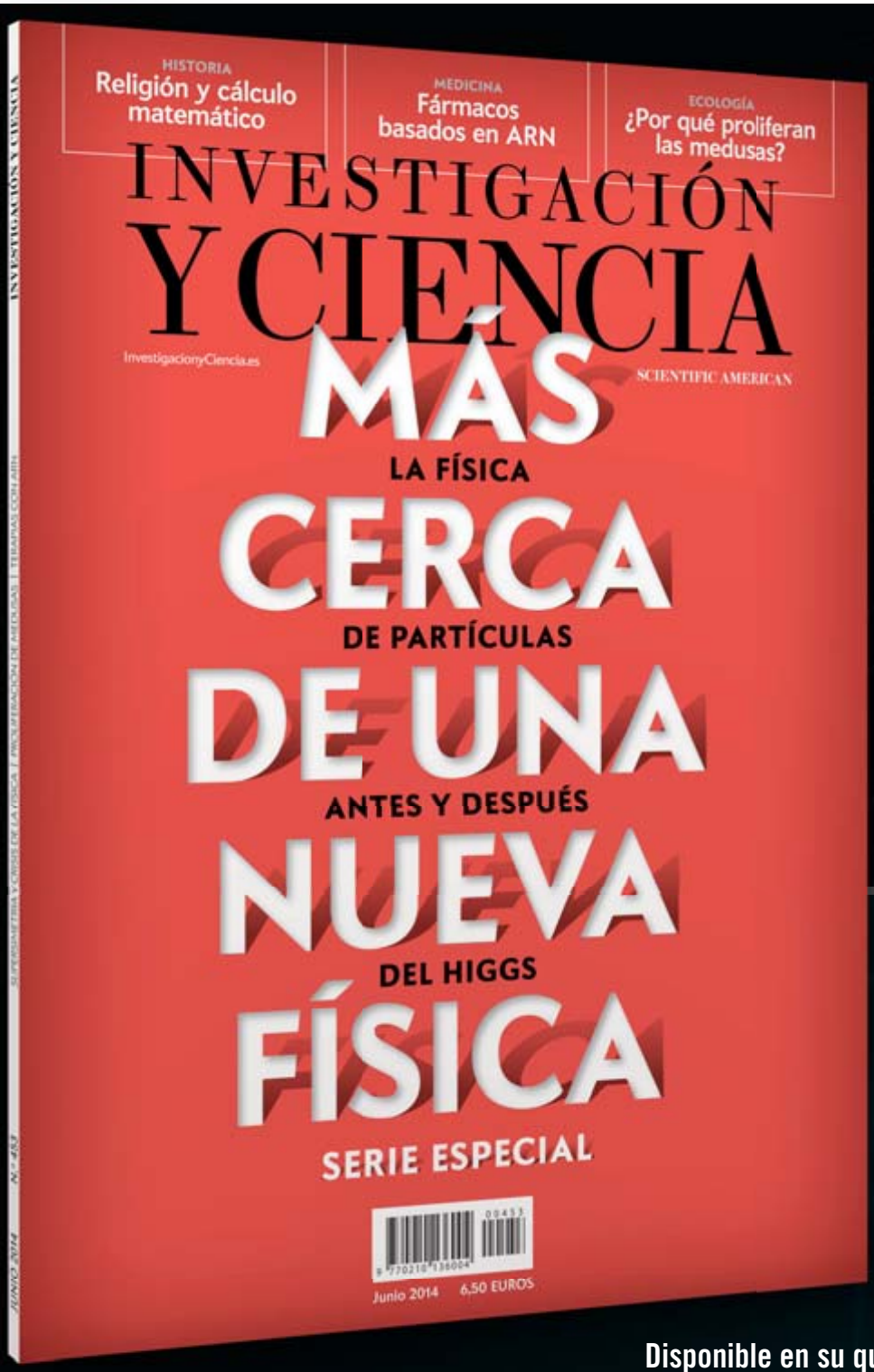
GLÍA ENVOLVENTE
¿Clave para tratar las lesiones del sistema nervioso central?

OLIGODENDROCITOS
Excitotoxicidad y esclerosis múltiple

2.º CUATRIMESTRE 2014

INVESTIGACIÓN Y CIENCIA

MENTE y CEREBRO



Disponible en su quiosco el número de junio

Suscríbase a la versión **DIGITAL**
de nuestras publicaciones y acceda
a la hemeroteca completa (en pdf)*

www.investigacionyciencia.es

* Ejemplares de IyC disponibles desde 1996 y el archivo completo de MyC, TEMAS y CUADERNOS

MENTE y CEREBRO
Cuadernos

2º cuatrimestre de 2014 – N.º 8

COLABORADORES DE ESTE NÚMERO
Asesoramiento y traducción:

Ignacio Navascués: *Células de la glía*; Sara Arganda: *El cerebro oculto*; Ángel González de Pablo: *Microglía: células con licencia para matar*; Pilar García-Villalba: *Nuevos mensajeros cerebrales*; Francesc Asensi: *Neurosida: alarma vírica en el cerebro*

Portada: Cortesía de Bernardo Castellano

Mente y cerebro

DIRECTORA GENERAL Pilar Bronchal Garfella
DIRECTORA EDITORIAL Laia Torres Casas
EDICIONES Yvonne Buchholz, Anna Ferran Cabeza, Ernesto Lozano Tellechea, Carlo Ferri
PRODUCCIÓN M.ª Cruz Iglesias Capón, Albert Marín Garau
SECRETARÍA Purificación Mayoral Martínez
ADMINISTRACIÓN Victoria Andrés Laiglesia
SUSCRIPCIONES Concepción Orenes Delgado, Olga Blanco Romero

Edita

Prensa Científica, S. A. Muntaner, 339 pral. 1.ª
08021 Barcelona (España)
Teléfono 934 143 344 Telefax 934 145 413
www.investigacionyciencia.es

Gehirn und Geist

CHEFREDAKTEUR: Carsten Könneker (verantwortlich)
ARTDIRECTOR: Karsten Kramarczik
REDACTIONSLEITERIN: Christiane Gelitz
REDAKTION: Steve Ayan (Textchef), Katja Gaschler (Koordination Sonderhefte), Anna von Hopffgarten, Andreas Jahn (Online-Koordinator), Frank Schubert,
FREIE MITARBEIT: Joachim Retzbach, Daniela Zeibig
SCHLUSSREDAKTION: Christina Meyberg, Sigrid Spies, Katharina Werle
BILDREDAKTION: Alice Krüßmann, Anke Lingg, Gabriela Rabe
REDAKTIONSASSISTENZ: Inga Merk
VERLAGSLEITER: Richard Zinken
GESCHÄFTSLEITUNG: Markus Bossle, Thomas Bleck

Distribución

para España:
LOGISTA, S. A.
Pol. Ind. Pinares Llanos - Electricistas, 3
28670 Villaviciosa de Odón (Madrid) - Teléfono 916 657 158

para los restantes países:
Prensa Científica, S. A.
Muntaner, 339 pral. 1.ª - 08021 Barcelona - Tel. 934 143 344

Publicidad

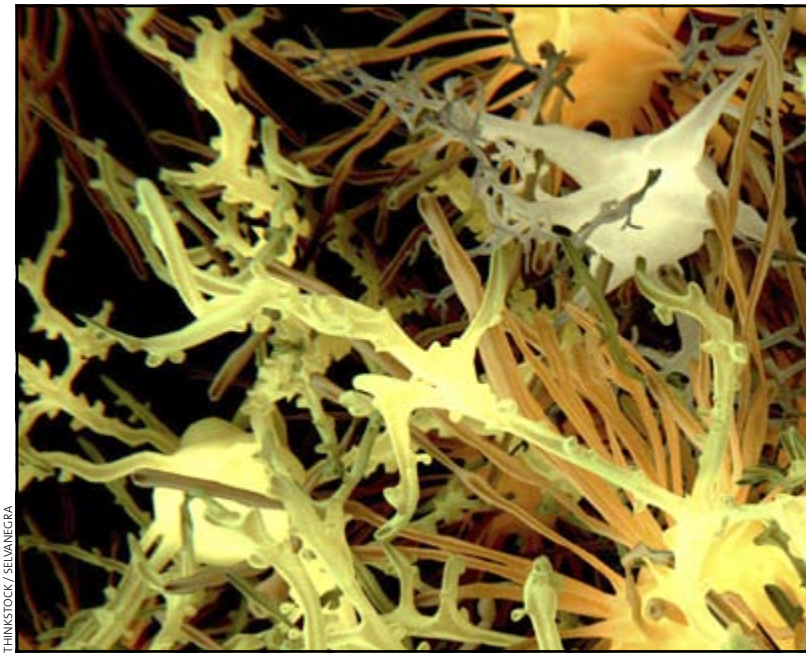
NEW PLANNING
Javier Díaz Seco
Tel. 607 941 341
jdiazseco@newplanning.es

Tel. 934 143 344
publicidad@investigacionyciencia.es

Copyright © 2014 Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, D-69126 Heidelberg
Copyright © 2014 Prensa Científica S.A. Muntaner, 339 pral. 1.ª 08021 Barcelona (España)
Reservados todos los derechos. Prohibida la reproducción en todo o en parte por ningún medio mecánico, fotográfico o electrónico, así como cualquier clase de copia, reproducción, registro o transmisión para uso público o privado, sin la previa autorización escrita del editor de la revista.

ISSN 2253-959X Dep. legal: B. 3021 – 2012
Imprime Rotocayfo (Impresia Ibérica) Ctra. N-II, km 600 - 08620 Sant Vicenç dels Horts (Barcelona)
Printed in Spain - Impreso en España

SUMARIO



THINKSTOCK/SELVANEGRA

TIPOS

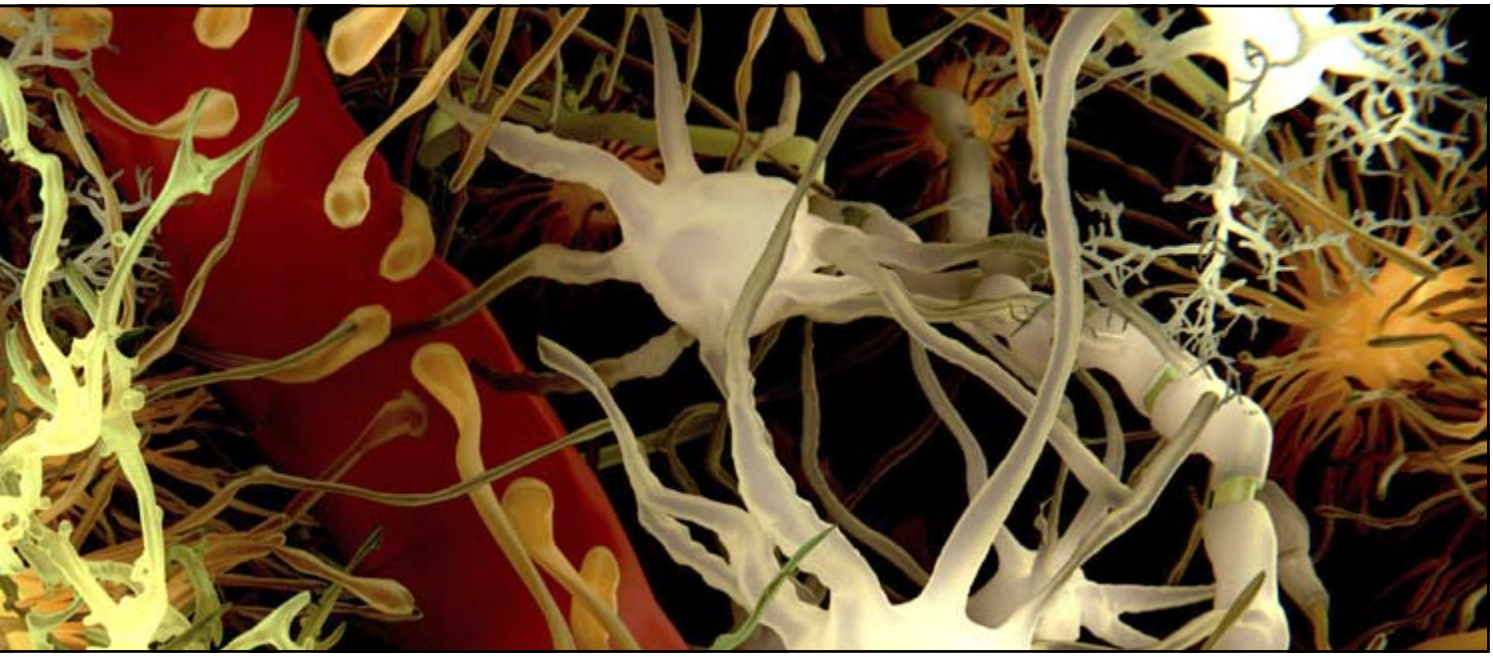
4 Células de la glía
¿Es tan solo un aglutinante? ¿Interviene en la formación del pensamiento? La ciencia avanza a paso seguro en el conocimiento de las células gliales. *Por Claudia Krebs, Kerstin Hüttmann y Christian Steinhäuser*

10 El cerebro oculto
Aunque las neuronas reciban toda la atención, son las células de la glía las responsables de gran parte del trabajo del cerebro; también de muchas de las patologías cerebrales. *Por R. Douglas Fields*

18 Glía reactiva
En respuesta a una perturbación, la glía pasa de su estado usual al de glía reactiva. Este cambio influye en el desarrollo y cronificación de patologías y lesiones del sistema nervioso. *Por Diego Gómez Nicola y Manuel Nieto Sampedro*

28 Microglía: células con licencia para matar
Durante años, los neurocientíficos han ninguneado a las células de la microglía. Incluso algunos las culparon de la muerte neuronal masiva en enfermedades neurodegenerativas. ¿Se merecen tal impopularidad? *Por Uwe-Karsten Hanisch y Helmut Kettenmann*

34 El ayer y hoy de los astrocitos
Santiago Ramón y Cajal desarrolló pioneras contribuciones en el estudio de la neuroglía. Las investigaciones actuales confirman sus hipótesis ahora centenarias. *Por Alfonso Araque y Marta Navarrete*



FUNCIONES

40 Células gliales
Cada vez se conoce mejor el importante papel que las células gliales ejercen en el complejo entramado nervioso. Además de modular la función de las neuronas, pueden decretar su supervivencia o muerte. *Por Bernardo Castellano López y Berta González de Mingo*

48 Nuevos mensajeros cerebrales
Moléculas que se suponía solo contribuían a las defensas inmunitarias participan en el funcionamiento del cerebro. Entre otras tareas asignadas, transportan la información e intervienen en los dolores crónicos. *Por William Rostène, Stéphane Mélik-Parsadaniantz*

56 Plasticidad neural
Para adaptarse a las condiciones ambientales y fisiológicas resultan básicos los cambios en las conexiones del sistema nervioso, en la morfología y función de la glía y su interacción con las neuronas. En pocas palabras, se requiere plasticidad neural. *Por Manuel Nieto Sampedro*

66 Sinapsis tripartita
Durante decenios se supuso que la neuroglía desempeñaba una simple función de soporte de las neuronas. Nuevos hallazgos indican que las células de la glía intervienen de una manera activa en el procesamiento cerebral de la información. *Por Gertrudis Perea y Alfonso Araque*

TRASTORNOS Y TRATAMIENTOS

72 Reparación de las lesiones del sistema nervioso central
En los países desarrollados, las lesiones producidas en el sistema nervioso central son la causa principal de la discapacidad funcional permanente y muerte de niños y adultos jóvenes. El trasplante de células gliales podría abrir nuevas vías de tratamiento. *Por Manuel Nieto Sampedro*

80 Oligodendrocitos y esclerosis múltiple
Los oligodendrocitos mielinizan los axones del sistema nervioso central. Con ello, aseguran la propagación rápida de las señales eléctricas. La pérdida de estas células gliales y de la mielina causa, entre otras patologías, la esclerosis múltiple. *Por Alberto Pérez Samartín y Carlos Matute*

86 Neurosida: alarma vírica en el cerebro
Millones de personas han muerto víctimas del sida. Su agente causal, el virus de la inmunodeficiencia humana, destruye ciertas neuronas del sistema nervioso, lo que provoca una demencia. *Por Gabriele Arendt*

92 Leucoencefalopatía megalencefálica
De origen genético, esta patología neurodegenerativa afecta a la mielina, clave para la transmisión de los impulsos eléctricos en el cerebro. De momento no existe un tratamiento para esta enfermedad rara. *Por Raúl Estévez, Óscar Teijido, Antonio Zorzano y Manuel Palacín*

Células de la glía

¿Es tan solo un aglutinante? ¿Interviene en la formación del pensamiento? La ciencia avanza a paso seguro en el conocimiento de las células gliales

CLAUDIA KREBS, KERSTIN HÜTTMANN Y CHRISTIAN STEINHÄUSER

EN SÍNTESIS

Abundantes y decisivas

1 Las células de la glía abundan en el cerebro. En el caso de la corteza humana, dispone de diez células gliales por cada neurona.

2 Se diferencian tres variedades de glía en el sistema nervioso central: la microglía, los oligodendrocitos y los astrocitos. Cada tipo realiza funciones concretas e importantes para las neuronas.

3 Al parecer, los astrocitos incluso coordinan la actividad de las neuronas de distintas áreas cerebrales. Se ha hallado que participan en las sacudidas de una variante de epilepsia: la esclerosis del asta de Amón.

Las neuronas no son los componentes mayoritarios de nuestro cerebro; decuplican su número las células de la glía. De acuerdo con la doctrina tradicional, las gliales desempeñan funciones de soporte y asistencia a las neuronas. Durante el desarrollo, proporcionan el armazón de guía para las células nerviosas migratorias y las prolongaciones celulares expansivas y, cuando el sistema nervioso ha alcanzado la madurez, aíslan eléctricamente a las neuronas del medio. Además, cumplen una misión capital en las defensas inmunitarias del cerebro y regulan el equilibrio iónico neuronal.

La investigación reciente nos obliga a modificar el cuadro. Es más que probable que las células de la glía aporten su grano de arena al procesamiento general de la información por el sistema nervioso. E intervendrían en la epilepsia.

Rudolf Virchow (1821-1902) no pudo imaginar la veloz carrera de su objeto preferido de inquisición: la «neuroglía», así denominó a la sustancia donde se alojaban las neuronas. Pío del Río Hortega (1882-1945) descubrió más tarde que existían tres tipos diferentes de células gliales en el sistema nervioso central: microglía, oligodendrocitos y astrocitos, clasificación que aún hoy se mantiene prácticamente intacta.

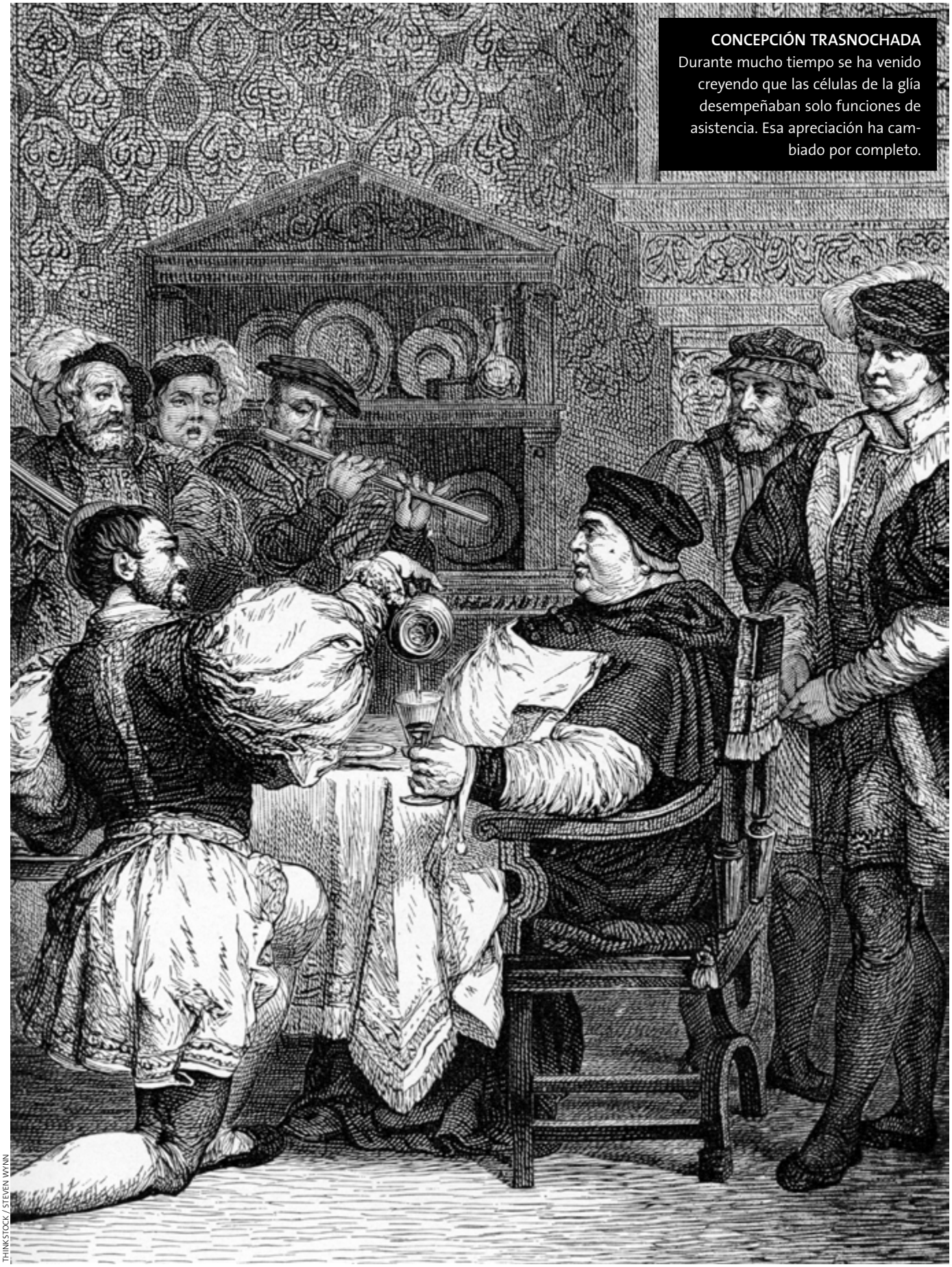
Las células de la microglía participan en la defensa inmunitaria. Los oligodendrocitos crean vainas aislantes de mielina alrededor de las prolongaciones, algunas de ellas larguísimas, de las neuronas cerebrales, posibilitando con ello una transmisión extraordinariamente rápida de los impulsos nerviosos. Esta función la asumen las células de Schwann en el sistema nervioso periférico. Por último, los astrocitos establecen un contacto estrecho con los lugares de comunicación entre dos neuronas (sinapsis) y, además, poseen una comunicación inmediata con los vasos sanguíneos. Por lo que se sabe, este tipo de célula glial, la más común, es responsable de multitud de funciones variadísimas.

A los astrocitos se les reputaba simples células de nutrición y sostén para las neuronas. Desempeñan, sin embargo, misiones auxiliares muy diversas: se ocupan de que las concentraciones iónicas permanezcan constantes en el espacio situado entre las células cerebrales; recogen las sustancias mensajeras (los neurotransmisores) liberadas por las neuronas y bloquean sus efectos; por último, proveen de nutrientes a las células nerviosas. Va ganando terreno, además, la idea de que el propio grupo de astrocitos se compone, a su vez, de tipos celulares muy distintos que, en parte, realizan trabajos harto diferentes. Por si fuera poco, se les empieza a reconocer su participación en el procesamiento de la información cerebral, capacidad que se suponía exclusiva de las neuronas.

La ola celular

Las membranas externas de los astrocitos contienen los mismos canales iónicos y receptores para neurotransmisores que las neuronas. Puesto que estas células gliales envuelven las sinapsis con sus prolongaciones celulares, podrán, a buen seguro, registrar con la máxima precisión cualquier información transmitida entre neuronas. Al parecer, los neurotransmisores no solo entablan comunicación entre neuronas, sino también entre las neuronas y los astrocitos.

De todas formas, existen diferencias notables en el tipo de conducción de las señales por las neuronas y las células de la glía: las primeras



CONCEPCIÓN TRASNOCHADA
Durante mucho tiempo se ha venido creyendo que las células de la glía desempeñaban solo funciones de asistencia. Esa apreciación ha cambiado por completo.

THINKSTOCK / STEVEN WYNN

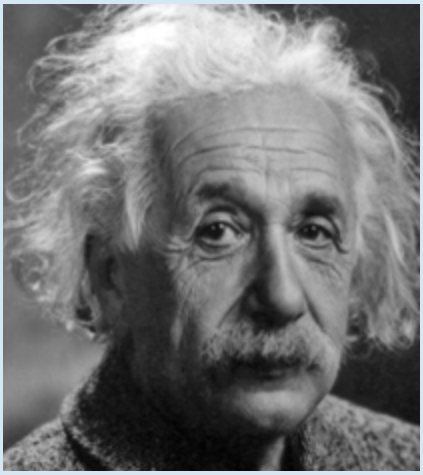
El cerebro de Albert Einstein

En 1955, el anatomopatólogo Thomas Harvey (1912-2007) realizó la autopsia al cadáver de Albert Einstein. Tras concluir el trabajo, se llevó a su casa el cerebro del prestigioso físico y premio Nobel. Durante los siguientes decenios fue enviando pequeñas muestras de tejido a investigadores de todo el mundo para que descubrieran las posibles bases biológicas del genio de Einstein.

Marian Diamond, de la Universidad de California, observó a mediados de los ochenta que algunas regiones cerebrales de asociación, responsables de las funciones intelectuales superiores, mostraban, en el caso de Einstein, un número inusitadamente elevado de células gliales. En otras palabras: el genio de la física disponía de un índice glioneuronal extraordinariamente alto en dichas regiones.

En la opinión de algunos científicos, el índice en cuestión, que describe la relación cuantitativa entre células de la glía y neuronas, se corresponde con el rendimiento cerebral. Así, la corteza cerebral humana dispone de dos células gliales por cada neurona (índice: 2; cifra que es muy superior en otras regiones), mientras que en las zonas correspondientes, el índice de los roedores alcanza 0,4. Los vertebrados inferiores y los invertebrados muestran valores aún más bajos: los gusanos cuentan con una célula glial por cada seis neuronas (0,17).

El descubrimiento de Diamond confirma la suposición de que la capacidad intelectual mejora con un número desproporcionadamente elevado de células gliales. Pero hay un dato inquietante: la corteza cerebral de los delfines muestra un índice aún más alto que la humana: 3.



WIKIMEDIA COMMONS / OREN JACK TURNER / DOMINIO PÚBLICO

GENIO INCOMPRENDIDO
¿Se basaba la inteligencia de Albert Einstein en las peculiaridades anatómicas de su cerebro?

transmiten la información a través de señales eléctricas rápidas, en tanto que los astrocitos no producen ningún potencial de acción semejante. Cuando un neurotransmisor, por ejemplo el glutamato que aumenta la actividad, se une a un receptor de la membrana astrocítica, se eleva la concentración de iones de calcio en la célula glial. El aumento en la concentración de esta sustancia señalizadora importante se propaga dentro de la célula como una ola de espectadores en un estadio de fútbol, alcanzando incluso a las conexiones intercelulares con forma de canal, las denominadas uniones comunicantes o sinapsis eléctricas, de los astrocitos vecinos.

En 2004, nuestro por entonces grupo de la Clínica Universitaria de Bonn, en colaboración con el grupo de Andrea Volterra, de la Universidad de Lausana, demostramos que los astrocitos podían liberar por sí mismos neurotransmisores después de este tipo de activación; en el caso examinado se trataba del glutamato. Para ello utilizan mecanismos parecidos a los empleados por las neuronas: tras almacenar los mensajeros en vesículas que se fusionan con la membrana celular descargan tales moléculas transmisoras al entorno celular una vez presentado el estímulo.

Los astrocitos participan, pues, en la transmisión de la información cerebral. Pero no solo actúan sobre la transmisión de los estímulos locales, sino que alcanzan también neuronas más remotas merced al acoplamiento eléctrico de las células gliales a través de las uniones comunicantes. Es muy probable que los astrocitos coordinen incluso la actividad de las neuronas de distintas regiones del encéfalo a través de la propagación de las olas de los iones de calcio.

Descarga sincrónica

Así empezaron las células de la glía a llamar la atención de los expertos en epilepsia. Esta enfermedad neurológica, rodeada de misterio, se caracteriza por la descarga repentina y sincrónica de las neuronas de una región cerebral. Una descarga excesiva. A consecuencia de la misma, las funciones del territorio cerebral afectado se paralizan por un momento. Si se considera el estrecho contacto entre los astrocitos y las neuronas, ¿podrían intervenir los primeros en la aparición de este fenómeno?

Para dar con la respuesta, examinamos, en colaboración con otros investigadores del neurocentro de Bonn, el tejido del hipocampo de pacientes epilépticos. Dicha región, situada en el lóbulo temporal, resulta decisiva para la aparición y extensión de la actividad epiléptica de numerosos pacientes. Cuando un sujeto se halla muy afectado y no responde o deja de hacerlo al tratamiento farmacológico, puede acudirse como último recurso a la extirpación quirúrgica de parte del hipocampo para suprimir las crisis. Ello permite investigar este tejido nervioso, siempre y cuando el individuo otorgue su consentimiento.

Con ayuda de la técnica de pinzamiento de membrana, o registro zonal (*patch-clamp*), registramos las corrientes iónicas que fluían a través

La epilepsia, una enfermedad enigmática

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes: casi el 1 por ciento de la población mundial se ve afectada. Se manifiesta por alteraciones, a veces repentinas, del conocimiento o por movimientos incontrolados del tipo de sacudidas o espasmos. Se presentan las crisis epilépticas cuando determinados grupos de neuronas cerebrales descargan de forma repentina, sincrónica y desinhibida.

A veces, estas descargas convulsivas las inician muy pocas células. Sin embargo, la descarga se transmite a otras células de la vecindad, que la propagan. Si la crisis se circunscribe a una zona delimitada (foco epiléptico), se habla de crisis focal. Según donde se ubique el foco, la manifestación de la crisis varía mucho. Pongamos un ejemplo: en las descargas del lóbulo temporal, los sujetos afectados no suelen perder el conocimiento; mas, al cabo de unos minutos, se comportan de forma muy extraña: se lametean y ríen de manera descontrolada o mueven sus dedos de un modo extraño.

En las crisis generalizadas, la descarga se extiende a amplias zonas de la corteza cerebral. A veces, sobre todo entre los niños, las descargas son pequeñas y poco visibles (se habla de pequeño mal) y otras afectan a todo el cuerpo (gran mal), en cuyo caso el sujeto pierde el conocimiento.

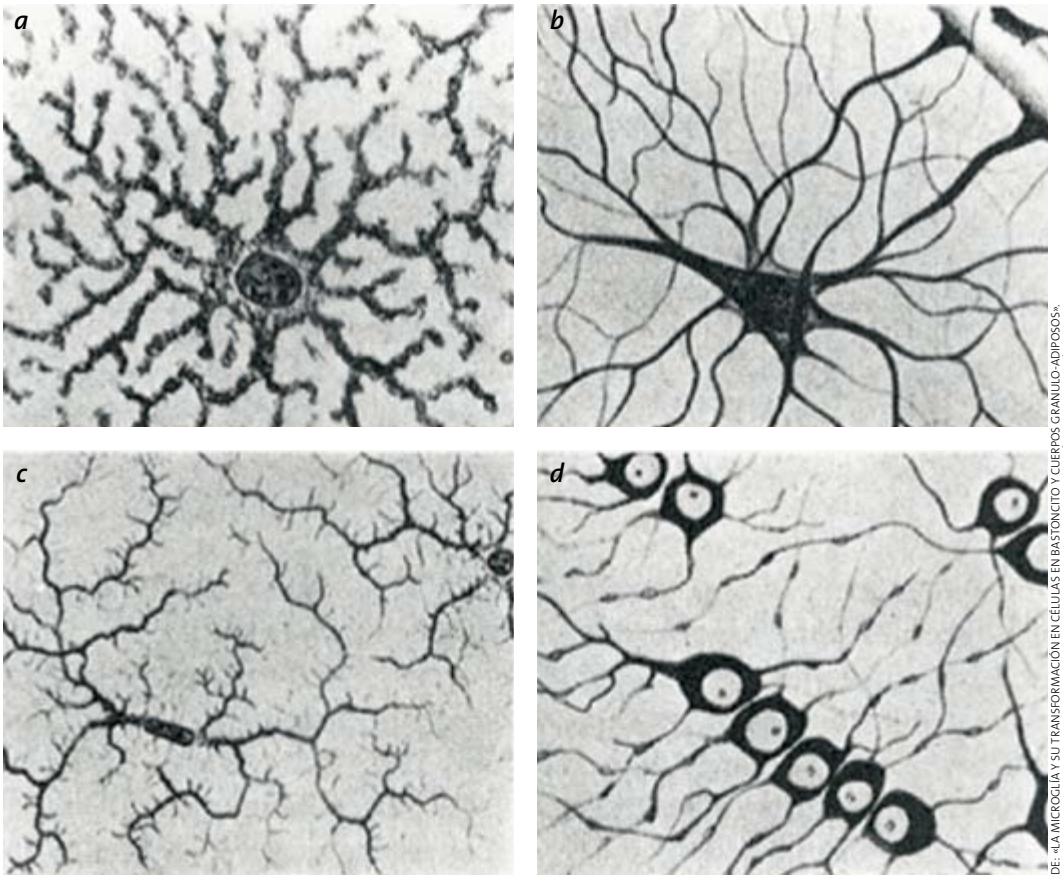
Los posibles desencadenantes de una crisis epiléptica son múltiples: hemorragias, cicatrices, tumores, infartos e inflamaciones cerebrales o un aporte insuficiente de sangre o de glucosa. Ciertos factores externos pueden también desencadenar crisis epilépticas; por ejemplo, la privación de sueño o una estimulación óptica exagerada con una sucesión rápida y relampagueante de imágenes, como sucede con algunos juegos de ordenador.

Por regla general, la epilepsia se trata con medicamentos especiales, los antiepilépticos. Se conocen sustancias muy diferentes que reducen el riesgo de descarga neuronal y que actúan por vías harto distintas: algunos suprimen la liberación de transmisores y otros estabilizan la composición de los iones cerebrales.

Los antiepilépticos no actúan o lo hacen de forma deficiente en algunas epilepsias graves. En estos casos, puede recurrirse solo a la cirugía, extirpando las células cerebrales causantes de las convulsiones. A veces, durante la cirugía, se secciona el cuerpo calloso (la estructura que une ambos hemisferios cerebrales) para impedir la posible propagación de la crisis de un hemisferio a otro.

TORMENTA CEREBRAL
En las crisis epilépticas, determinados grupos de neuronas descargan de forma sincrónica y descontrolada.

THINKSTOCK / WILDPIXEL



DE: «LA MICROGLÍA Y SU TRANSFORMACIÓN EN CÉLULAS EN BASTONCITO Y CUERPOS GRANULO-ADIPOSOS». PÍO DEL RÍO HORTEGA EN *TRABAJOS DEL LABORATORIO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS*, VOL 18, PÁGS. 37-82, 1920

CLASIFICACIÓN IDÓNEA
Las células gliales del cerebro se dividen en astrocitos protoplásmicos (*a*) y fibrosos (*b*), células de la microglía (*c*) y oligodendrocitos (*d*). Tal clasificación, establecida por Pío del Río Hortega (1882-1945), sigue vigente. Hortega trazó estos dibujos basándose en sus proyecciones con la cámara lúcida.

de las membranas celulares de los astrocitos en cortes finos de la sustancia cerebral extraída. A grandes rasgos, esta técnica permite analizar la actividad de cada canal iónico o receptor de neurotransmisores. A nosotros nos interesaba, en particular, saber si estas proteínas de los astrocitos poseían propiedades singulares que contribuyeran al origen y la propagación de la actividad epiléptica en determinadas condiciones.

Descubrimos que había dos tipos fundamentales de astrocitos en el cerebro normal: las células GluT y las GluR. Se conoce una forma frecuente de epilepsia del lóbulo temporal, la esclerosis del asta de Amón, donde faltan todas las células GluT del hipocampo de los pacientes. Por lo común, estos astrocitos captan el glutamato liberado de forma selectiva a través de proteínas transportadoras especiales e impiden, con ello, una excitación demasiado prolongada de las neuronas. Además, en su membrana celular disponen de canales de potasio y, por consiguiente, pueden también limpiar de iones de potasio el espacio intercelular.

Los astrocitos de tipo GluT se encuentran unidos en grandes redes a través de centenares de uniones comunicantes. De esta manera, las sustancias absorbidas pueden pasar de una célula a otra y alcanzar una región diferente del cerebro o bien llegar, a través de las comunicaciones pertinentes, hasta los vasos sanguíneos.

Por eso, la pérdida de células GluT impide que los mensajeros e iones liberados por las neuronas sean eliminados con rapidez de esta región cerebral. Como consecuencia, estas sustancias se acumulan en el entorno neuronal y activan las células nerviosas con intensidad y prolongación desmesuradas. Con ello, aumenta la probabilidad de una descarga exagerada.

Otro efecto de la pérdida de las células GluT se refleja en el agotamiento de la energía neuronal. En un tejido sano, los astrocitos recogen la glucosa de la sangre y la transforman en ácido láctico, sustancia que aprovechan las neuronas para obtener su energía. La pérdida de los astrocitos GluT por los pacientes con una esclerosis del asta de Amón altera, y de un modo notable, la nutrición de las neuronas vecinas.

Bloqueo del transporte de potasio

Las células GluR no disponen, sin embargo, de acoplamiento a través de uniones comunicantes. En vez de proteínas transportadoras, cuentan con

receptores especiales para los diferentes mensajeros, entre otros, el glutamato. De todas maneras, la función exacta de estas células aún no está muy clara. Es cierto que disponen de canales de potasio en la membrana, pero como los astrocitos GluR no están unidos entre sí a través de ninguna red, tales iones no pueden ser eliminados. Resulta curioso cómo estas células gliales se parecen, en algunos aspectos, a las neuronas. Por eso, nosotros las denominamos también «astrones», un neologismo compuesto por «astrocito» y «neurona».

Los pacientes con esclerosis del asta de Amón poseen células GluR, pero la densidad de los canales de potasio de su membrana celular es mucho menor que la del cerebro sano. Además, los receptores de glutamato de estas células operan con mayor lentitud. En consecuencia, las neuronas pueden descargar con más facilidad, con el riesgo aumentado de una crisis epiléptica.

En resumen, existe una manifiesta relación entre los astrocitos y las sacudidas cerebrales, al menos en esta variante de epilepsia. No sabemos si la epilepsia se debe a la falta o a las alteraciones de tales células gliales; ni tampoco, si las anomalías constituyen una secuela de la enfermedad. Añádase que el resultado aquí obtenido no puede trasladarse de forma automática a otros tipos de epilepsia, pues se diferencian mucho entre sí.

Cualquiera que sea la razón, no abrigamos la menor duda de la estrecha vinculación entre las neuronas y las células gliales: las neuronas activan a los astrocitos que, a su vez, pueden liberar neurotransmisores. Quien quiera examinar en el futuro las alteraciones patológicas de una región cerebral, deberá analizar con lupa estas dos categorías celulares, en lugar de concentrarse, como hasta ahora, en las neuronas. A los investigadores compete elaborar nuevos conceptos que tomen en cuenta la contribución activa de las células gliales —en particular, de los astrocitos— en el procesamiento de la información del sistema nervioso sano y enfermo. Solo así podrán descubrirse nuevos principios terapéuticos eficaces.

Claudia Krebs *trabaja en el departamento de fisiología celular de la Facultad de Medicina de la Universidad de la Columbia Británica.* ***Kerstin Hüttmann*** *y* ***Christian Steinhäuser*** *investigan en el Instituto de Neurociencia Celular de la Universidad de Bonn.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 11

Para saber más

Astrocytes contain a vesicular compartment that is competent for regulated exocytosis of glutamate. P. Bezzi et al. en *Nature Neuroscience*, vol. 7, págs. 613-620, 2004.

Glial neuronal signaling. Dirigido por G. L. Hatton y V. Parpura. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2004.

Neuroglia. Dirigido por H. Kettenmann y B. Ransom. Oxford University Press, Oxford, 2004 (2.ª ed.).

El cerebro oculto

Aunque las neuronas reciban toda la atención, son las células de la glía las responsables de la mayor parte del trabajo del cerebro; también de muchas de las patologías de este órgano

R. DOUGLAS FIELDS

EN SÍNTESIS

La mayoría silenciosa

1 Las neuronas suponen tan solo un quince por ciento de las células nerviosas de nuestro cerebro. Las de la glía constituyen el resto.

2 Las células gliales controlan la comunicación entre neuronas y desarrollan una función principal en el aprendizaje. Sin embargo, durante años se las ha considerado poco más que un mero cemento.

3 La glía se halla implicada en la mayor parte de los trastornos neurológicos y en algunos psicológicos, por lo que las terapias novedosas toman estas células como nuevas dianas.

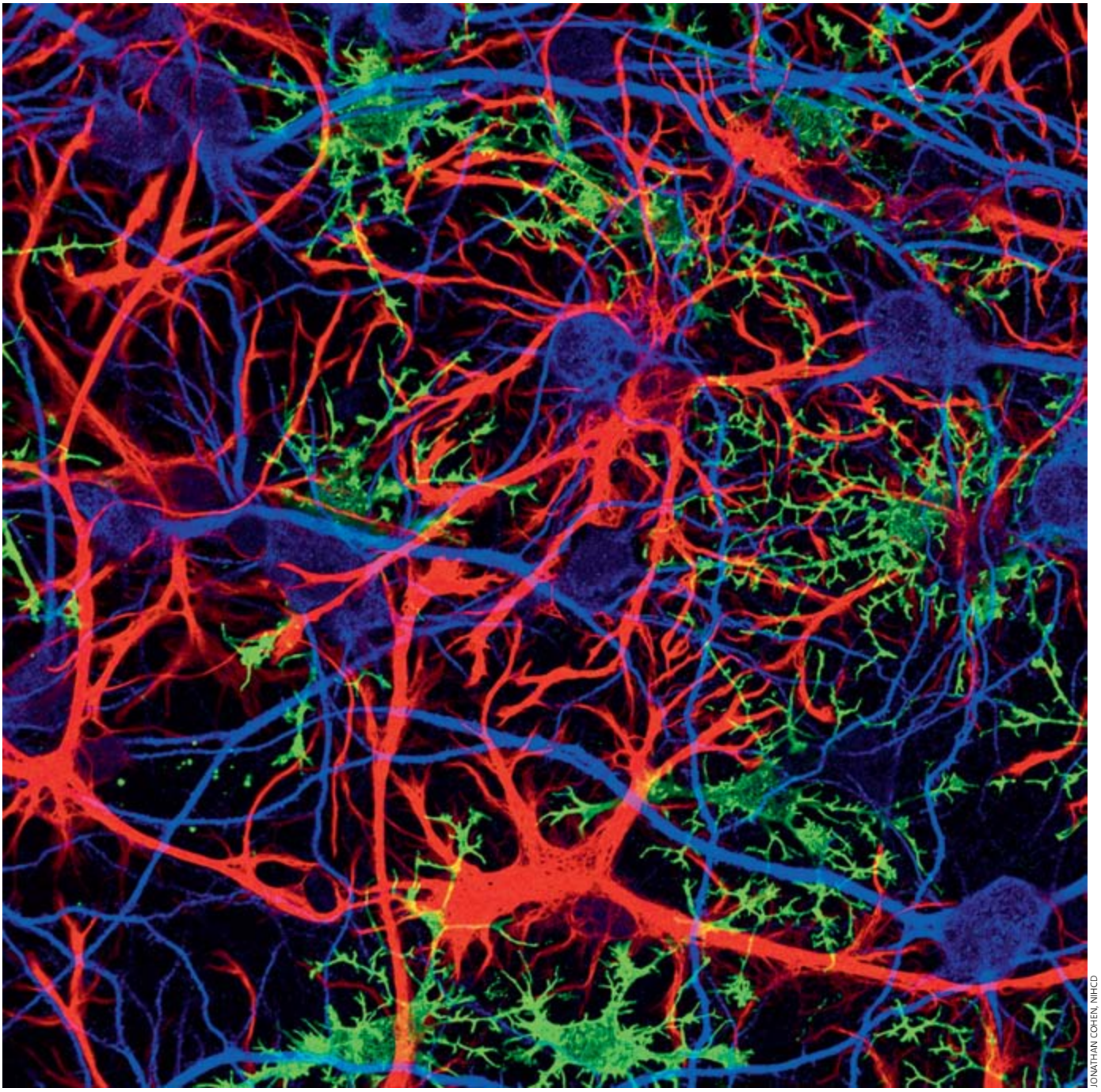
En 1999, Beth Stevens y este autor nos encontrábamos sentados en un laboratorio del Instituto Nacional de la Salud, con las luces apagadas y preparados para aplicar una débil corriente eléctrica a un cultivo de neuronas fetales de ratón. Usábamos una a la sazón novedosa técnica de microscopía que nos permitiría ver la actividad eléctrica neuronal como una suerte de brillante fluorescencia gracias a un tinte que habíamos añadido al cultivo. Esperábamos averiguar si otro tipo de célula común del sistema nervioso reaccionaba de algún modo, a saber, las células de Schwann, de aspecto extraño y que forman una capa aislante alrededor de las neuronas. En realidad, dudábamos de que reaccionaran, pues dichas células gliales no se comunican eléctricamente. Pulsé el interruptor. Al instante, las neuronas resplandecieron. También las células de Schwann comenzaron a brillar. Parecía que estuvieran respondiendo.

La sustancia más misteriosa sobre la faz del planeta Tierra se aloja entre nuestras orejas. Gran parte de la intriga se debe a que mucho de lo que se ha creído durante largo tiempo ha resultado equivocado. Del mismo modo que los astrónomos se mostraron desconcertados cuando descubrieron que la Tierra no era el centro del universo, los neurocientíficos modernos se enfrentan a una revelación similar con las neuronas.

Hasta hace poco, nuestro entendimiento del cerebro se basaba en una idea centenaria llamada doctrina de la neurona. Esta teoría mantiene que, en el sistema nervioso, toda la información se transmite por impulsos eléctricos en redes de neuronas interconectadas a través de conexiones sinápticas. Sin embargo, este teorema presenta errores de calado. La investigación actual constata que existe información que no pasa en absoluto por las neuronas, en cambio fluye sin electricidad a través de redes de células de la glía. Estos estudios científicos están cambiando por completo los conocimientos de las funciones cerebrales en condiciones de salud y de enfermedad, dando respuestas a enigmas sin resolver acerca de cómo recordamos o aprendemos.

Las células gliales interaccionan con las neuronas, las controlan, trabajan codo con codo con ellas; de hecho, las funciones de estas células de apariencia extraña son múltiples. Los astrocitos, con forma estrellada, transportan los neurotransmisores, la comida y los desechos. Los oligodendrocitos, con forma de cefalópodo, y las células de Schawnn, con forma de salchicha, se enrollan sobre sí mismas y alrededor de las neuronas formando vainas que aumentan la velocidad de las transmisiones eléctricas. La microglía, con formas que varían desde las arborizadas con múltiples ramas hasta las ameboides, constituye la primera respuesta del cerebro ante daños y enfermedades. Ataca a los gérmenes invasores y comienza el proceso de reparación.

La investigación actual sobre el papel central de la glía en el procesamiento de la información, en los trastornos neuronales y en las enfermedades psiquiátricas resulta especialmente apasionante.



JONATHAN COHEN, NIHCD

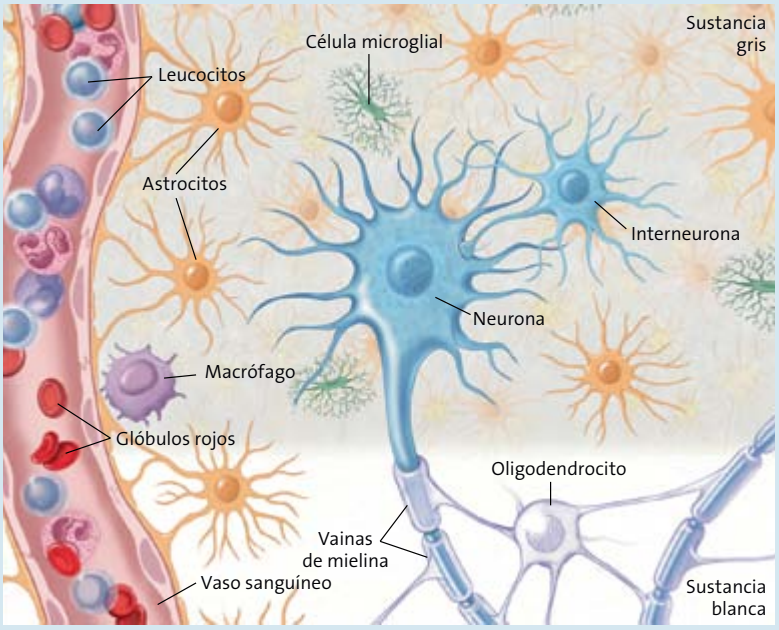
CÓCTEL CELULAR
Un cultivo de células del hipocampo de un ratón permite observar astrocitos (*rojo*), oligodendrocitos inmaduros (*verde*) y neuronas (*azul*).

Algunas células gliales aumentan la velocidad de la transmisión de información entre partes muy alejadas del cerebro, ayudándonos a perfeccionar procesos cognitivos complejos. Otras se deterioran durante el envejecimiento y su fallo provoca demencia. Esta investigación tiene importantes implicaciones para entender cómo funciona el cerebro, pero también favorece el desarrollo de nuevos tratamientos de enfermedades neurológicas y psicológicas.

Todo ello proviene de una clase de células cerebrales que han sido consideradas mero cemento durante 100 años. En el siglo XIX, cuando los científicos pioneros apuntaban con sus microscopios a la sustancia gris, se asombraron al encontrar una célula diferente a las del resto del cuerpo: la neurona. En uno de los extremos de esta deslumbrante célula se encontraba una estructura larga y parecida a un cable, el axón, el cual llevaba los estímulos eléctricos a un grupo de terminales de transmisión. En el extremo neuronal contrario brotaban intrincadas dendritas con forma de raíz que recibían las señales de los axones de otras neuronas y que habían sido transportadas a través

La sala de máquinas del cerebro

La glía, antaño relegada a mero material de relleno, supone un 85 por ciento de las células de nuestro cerebro. Ahora se sabe que controla muchas de las funciones cerebrales. Los astrocitos transportan tanto nutrientes como desechos y median la comunicación neuronal. Los oligodendrocitos aíslan los axones con mielina, de forma que incrementan la velocidad de la señal. La microglía combate las infecciones y promueve la reparación. Cuando la glía falla, también lo hace el cerebro.



DE: «DO ALL OF THE NEUROLOGIC DISEASES IN PATIENTS WITH DNA REPAIR GENE MUTATIONS RESULT FROM THE ACCUMULATION OF DNA DAMAGE?» POR P.J. BROOKS, TSU-FAN CHENG Y LORI COOPER EN *DNA REPAIR*, VOL. 7, Nº 6, 2008

del espacio que separaba las neuronas (sinapsis) por medio de sustancias específicas. Las neuronas estaban dispersas por el cerebro como jugosas uvas, pero pocos se molestaron en examinar la masa en apariencia «insulsa» en la que se encontraban embebidas.

Pero, como diría Sherlock Holmes, «No hay nada más engañoso que lo obvio». Los científicos estaban ignorando que las neuronas tan solo suponen un 15 por ciento de las células nerviosas de nuestro cerebro; el otro 85 por ciento se consideraba poco más que material de empaquetamiento. El patólogo alemán del siglo XIX Rudolf Virchow, uno de los primeros en estudiar la glía, comparó este material cerebral con el tejido conjuntivo y lo apodó *Nervenkitt*, algo así como «masilla o cemento nervioso», que se acabaría denominando «neuroglía» por la raíz griega de *pegamento*.

A pocos científicos les interesa investigar el cerebro para estudiar el pegamento. Todavía no disponemos de una palabra como *neurona* para referirnos a una célula individual de la glía. Virchow apenas distinguía entre los tipos celulares. En esta mezcolanza de células de apariencia extraña, no existía ni una sola que poseyera algún indicio de los rasgos esenciales para la comunicación neuronal, entre ellos, los axones, las dendritas o las sinapsis. Por esta razón, los científicos no tenían ningún motivo para sospechar que la glía pudiera estar comunicándose en secreto y haciéndolo además de un modo tan inesperado.

Un lenguaje propio

Las neuronas usan tanto la electricidad como la química para transmitir la información. La electricidad propaga los impulsos a través de los axones, similares a cables, y las sustancias químicas permiten enviar esas señales a otra neurona mediante sinapsis. La neurona receptora dispara entonces un estímulo eléctrico y transmite la señal a la siguiente neurona de la cadena.

Ha tenido que aguardarse hasta los últimos años para que unos pocos científicos se dieran cuenta de que los astrocitos (llamados así por la forma estrellada que veían en ellos los primeros anatomistas) pueden controlar la comunicación sináptica. Al principio se pensó que estas células gliales se encargaban del mantenimiento de las neuronas a través de tareas como el transporte de nutrientes, desde el torrente sanguíneo hasta las neuronas, o los desechos en el sentido contrario. Estas funciones se dedujeron por el modo en el que numerosos astrocitos se adherían a los vasos sanguíneos mediante algunos de sus brazos y, con otros, alcanzaban regiones profundas del tejido cerebral, aferrándose fuertemente a las neuronas y a sus sinapsis. Fue más tarde cuando los científicos se dieron cuenta de que las neuronas dependían por completo de la glía para disparar sus impulsos eléctricos y transmitirse mensajes de una a otra a través de las sinapsis. Una pista sobre la existencia de esta dependencia fue el descubrimiento del mismo receptor de neurotransmisores en la glía y en las neuronas. Resultó que las células gliales estaban «escuchando» a las neuronas y hablaban entre ellas sin usar en absoluto la electricidad.

Ese descubrimiento fue posible gracias a la invención de herramientas nuevas que permitían observar la actividad eléctrica en forma de destellos de luz. Los microelectrodos que los neurocientíficos suelen usar para investigar la función

neuronal son sordos a la comunicación glial. Pero los videomicroscopios con iluminación láser, los cuales se desarrollaron entre los años ochenta y noventa del siglo XX, permitieron a los investigadores monitorizar la excitación neuronal mediante tinciones con trazadores celulares. Como ocurre con el fluido de un tubo fluorescente, estos tintes brillaban cuando iones (como el calcio) entraban en las neuronas en respuesta al paso de la señal por los axones, por lo que el tinte generaba luz. Enseguida, los científicos que trabajábamos con estos métodos nos percatamos de que cuando estimulábamos una neurona para que disparase un impulso, la neuroglía, oculta a plena vista, relucía en respuesta. La glía había percibido la actividad eléctrica de las neuronas y, de algún modo, los iones de calcio se introducían también en ella, de manera que producían el mismo brillo verde.

Esa técnica novedosa reveló, asimismo, que las células gliales se comunicaban entre sí del mismo modo. Los científicos observaron que cuando los neurotransmisores liberados por las neuronas estimulaban receptores de la glía, esta soltaba también neurotransmisores. Esta liberación estimulaba una reacción en cadena, de modo que el mensaje se transmitía a otra célula de la glía. La comunicación resulta del todo visible cuando una ola de luz fluorescente se extiende de una célula glial a la siguiente, justo después de que una neurona se haya activado y haya liberado un neurotransmisor.

Dicho hallazgo condujo a una pregunta más importante: ¿usan las redes gliales la información extraída de la comunicación sináptica neuronal para controlar la señalización de neuronas en sinapsis de partes del cerebro más alejadas? De ser así, la glía podría desempeñar una función central en el procesamiento de la información.

Investigaciones recientes ofrecen pruebas de ese papel clave. Mediante el uso de un láser para la estimulación de una onda de calcio en un astrocito cercano a un axón, un equipo liderado por el neurobiólogo Norio Matsuki, de la Universidad de Tokio, publicó a principios de 2011 unos resultados que demuestran que los neurotransmisores liberados por el astrocito aumentan la intensidad del estímulo eléctrico en el axón. Un estudio anterior, llevado a cabo en 2005 y liderado por el neurobiólogo Philip Haydon, en la actualidad en la Universidad Tufts, mostró cómo los astrocitos aportaban una vía de comunicación no eléctrica entre sinapsis de una zona cerebral que rige la memoria, el hipocampo. Tras responder a la liberación del neurotransmisor glutamato, los astrocitos liberaban otro neurotransmisor, la adenosina, de modo que afectaban no solo a la fuerza sináptica de su neurona vecina, sino también a sinapsis distantes. Mediante el control del procesamiento de datos en las sinapsis, la glía participa en aspectos relacionados con la visión, la memoria, la contracción muscular y funciones cerebrales inconscientes (el sueño o la sed, entre otros).

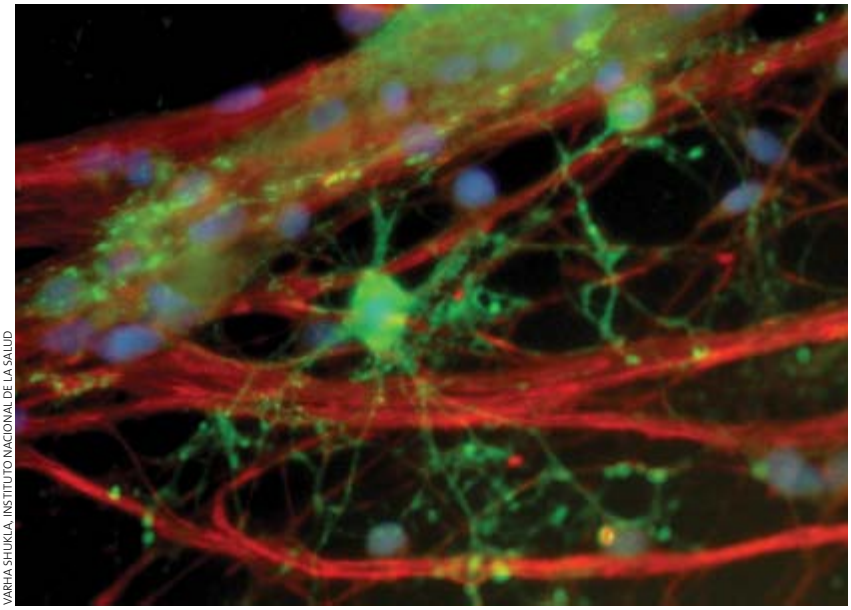
El ritmo y la amplitud de la comunicación glial son otros indicativos de que la glía podría estar implicada en el procesamiento de la información. A diferencia de las neuronas, que se comunican en serie a través de cadenas de sinapsis, la glía emite sus señales en todas direcciones, como sucede, por ejemplo, con los teléfonos móviles. La comunicación eléctrica de las neuronas es bastante rápida; atraviesa velozmente redes neuronales en tan solo milésimas de segundo, mientras que la comunicación química de la glía es muy lenta, extendiéndose como una ola a través del tejido neural a un ritmo de segundos o decenas de segundos. Una respuesta rápida resulta fundamental para ciertas funciones (por ejemplo, la acción refleja de retirada ante estímulos dolorosos). No obstante, numerosos procesos cerebrales destacados ocurren en períodos de tiempo más largos.

Uno de ellos es el aprendizaje. Nuevas técnicas de neuroimagen en humanos han revelado que,

ALAN HOOFRING

AISLANTE DE LOS AXONES
Los oligodendrocitos se disponen formando múltiples capas de mielina alrededor de los axones, lo que permite incrementar hasta 50 veces la velocidad de la señal. Estudios recientes sugieren que los impulsos neurales pueden estimular la mielinización.

Nuestro conocimiento sobre el cerebro se basaba en una idea centenaria: la teoría de la neurona. Esta hipótesis presenta hondos errores



VARHA SHUKLA, INSTITUTO NACIONAL DE LA SALUD

FORMACIÓN DE MIELINA
Esta imagen de microscopía óptica de células cerebrales de rata muestra los primeros pasos en la formación de la mielina. Múltiples ramas de un oligodendrocito (*verde*) se han adherido a axones (*rojo*) y han comenzado a envolverlos con varias capas del aislante.

después de aprender a tocar un instrumento musical, a leer o a realizar juegos malabares, ocurren cambios estructurales en zonas del cerebro que controlan esas funciones cognitivas. Sorprendentemente, los cambios se observan en regiones en las que no existen neuronas completas; en otras palabras, en áreas de sustancia blanca que están formadas por manojos de axones rodeados de mielina, un aislante eléctrico blanco. Todas las teorías anteriores sobre el aprendizaje sostenían que nuestro cerebro incorporaba nueva información solo mediante el fortalecimiento de las conexiones sinápticas; sin embargo, las sinapsis en la materia blanca son escasas. Es obvio que sucede algún fenómeno más.

En el último decenio hemos constatado a través de varios hallazgos la intervención en el proceso de dos tipos de células de la glía que se adhieren a los axones y los recubren con mielina (los oligodendrocitos en el cerebro; células de Schwann, en el resto del cuerpo). Como un pulpo, cada tentáculo celular de un oligodendrocito se agarra a un axón y lo envuelve con hasta 150 capas de membrana celular compactada, del mismo modo que un electricista protege un cable con cinta aislante. Este aislamiento cambia el modo en el que los impulsos viajan a través de los axones, de manera que aumenta la velocidad de transmisión hasta 50 veces más.

De modo similar a los astrocitos en las sinapsis, estas células gliales mielinizantes podrían percibir los impulsos que eran transmitidos a través de los axones. Esta habilidad supuso al principio un rompecabezas, dado que este tipo de glía se encontraba lejos del lugar de liberación de neurotransmisores. No obstante, en fecha reciente descubrimos que los axones también liberaban neurotransmisores a través de canales en la membrana y que se abrían cuando el axón se activaba. Observamos la liberación de uno de estos neurotransmisores, la adenosina trifosfato (ATP, de sus siglas en inglés). Para ello acoplé a mi microscopio un fotomultiplicador de visión nocturna de alta ganancia capaz de detectar fotones individuales.

Asimismo aproveché la reacción química que produce un destello de luz verde en los órganos fosforescentes de las luciérnagas. Añadí la proteína y la enzima de la cola de una luciérnaga a cultivos de neuronas de ratón. Con todo, las proteínas de las luciérnagas necesitan un ingrediente más para resplandecer, a saber, el ATP. En condiciones normales, las células del propio insecto aportan dicho neurotransmisor. Al estimular los axones de ratón con un impulso eléctrico suave, se liberó ATP, con lo que se provocó una ráfaga de fotones.

Es probable que la formación de la mielina en respuesta al estímulo signifique que las experiencias del principio de la vida ejercen una función importante en el desarrollo del cerebro. Estas células de la glía resultan, asimismo, esenciales para el aprendizaje, dado que aumentan la velocidad de la transmisión de información entre partes del cerebro implicadas en el perfeccionamiento de tareas cognitivas complejas.

A diferencia de las neuronas, que se comunican a través de cadenas de sinapsis, las células gliales emiten su señal de forma extensa, como los teléfonos móviles

Problemas en el cerebro

Las células de la glía también se han revelado como actores principales en pacientes con enfermedades neurológicas y psiquiátricas, entre ellas la epilepsia, el dolor crónico o la depresión. Una investigación reciente muestra que muchas neuropatologías son en realidad trastornos de la glía. En particular de la microglía, encargada de defender al cerebro de posibles enfermedades [*véase* «Microglía: células con licencia para matar», por U.-K Hanisch y H. Kettermann, *en este mismo número*].

Estas células gliales especialistas buscan y matan a los gérmenes invasores; también promueven la cicatrización de las heridas al eliminar el tejido enfermo y liberar potentes compuestos que estimulan la reparación. Su función influye en todos los aspectos de los trastornos neurológicos.

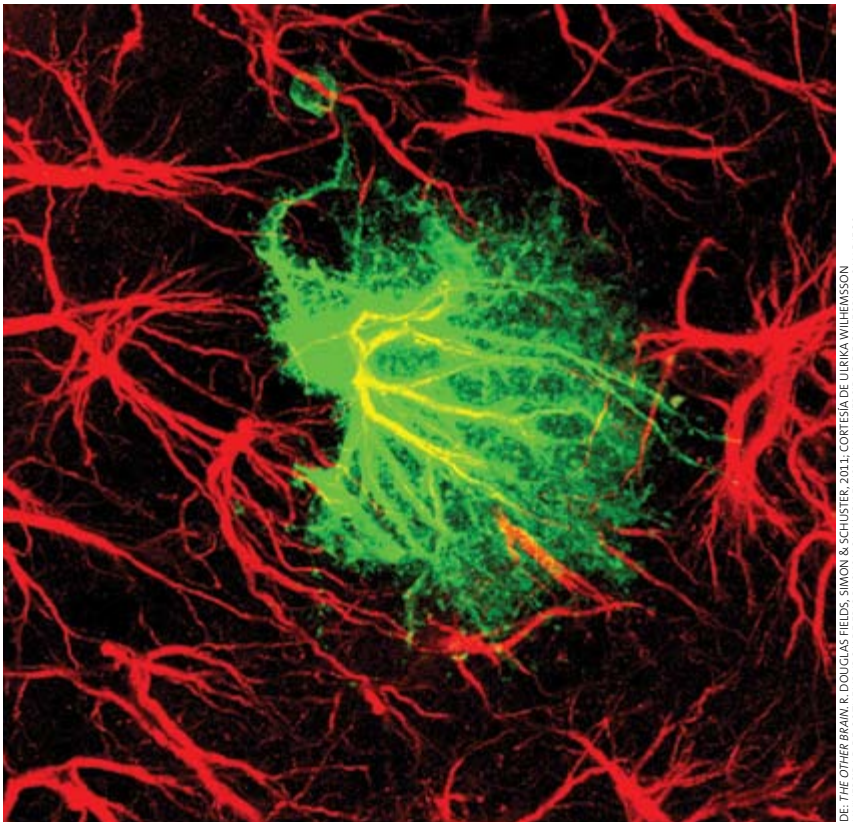
La demencia en la enfermedad de Alzheimer podría ser una consecuencia directa de que la microglía hubiera perdido la habilidad de eliminar los desechos, indican recientes estudios. Alois Alzheimer fue el primero en darse cuenta de que la microglía rodeaba las placas amiloides, sello distintivo de la enfermedad. En condiciones normales, la microglía digiere las proteínas tóxicas que forman esas placas. No obstante, Wolfgang J. Streit, de la facultad de medicina de la Universidad de Florida, y otros sugieren que la microglía se debilita con la edad y comienza a degenerarse. La atrofia puede observarse bajo el microscopio: en un tejido cerebral envejecido, la microglía senescente se fragmenta, por lo que pierde muchas de sus ramificaciones celulares.

El modo en el que el alzhéimer avanza en el cerebro es una señal más de la implicación de la microglía. Así, el daño del tejido se extiende de una manera predeterminada. A saber, empieza por el hipocampo hasta alcanzar la corteza frontal. Las observaciones de Streit muestran que la degeneración de la microglía sigue el mismo patrón, anticipándose además a la degeneración neuronal, lo que sugiere que la senescencia de las células gliales en cuestión constituye la causa de la demencia en esta enfermedad neurodegenerativa y no una respuesta al daño neuronal, como Alzheimer y la mayoría de los expertos presuponían. Este descubrimiento puede contribuir en la búsqueda de nuevos tratamientos para la demencia. Ahora bien, antes habrá que descubrir por qué la microglía se deteriora con la edad en algunos individuos, pero no en otros.

Las funciones de las células de la glía también explican el porqué del dolor crónico que padecen algunas personas. Los médicos deben hacer uso de calmantes tan potentes como la morfina y otros opiáceos para suavizar el dolor no remitente en sus pacientes. Estas drogas pierden eficiencia con el tiempo, por lo que se debe incrementar la dosis para obtener el mismo efecto, lo que puede conducir a una adicción.

Ahora sabemos que las disfunciones de las células de la glía pueden explicar el dolor persistente y la habituación de los pacientes a algunos analgésicos. Investigaciones llevadas a cabo por Linda Watkins, de la Universidad de Colorado en Boulder, Kazuhide Inoue, de la Universidad de Kyushu, y Joyce DeLeo, de la Escuela de Medicina de Dartmouth, entre muchos otros, han revelado que la microglía y los astrocitos responden a la hiperactividad de los circuitos del dolor tras el daño al liberar compuestos que inician el proceso de curación. Estas sustancias también estimulan a las neuronas. En un primer momento, esta hipersensibilización resulta beneficiosa, pues la sensación de dolor nos obliga a proteger la herida de otros posibles daños. En el caso del dolor crónico, la microglía no deja de liberar estas sustancias aunque la reparación haya terminado. Sin embargo, en estudios recientes se ha logrado reducir el dolor en animales de laboratorio mediante el bloqueo de las señales de las neuronas a las células de la glía o de las señales liberadas por estas últimas. Esto ha llevado a los científicos a investigar analgésicos dirigidos a la glía en lugar de a las neuronas.

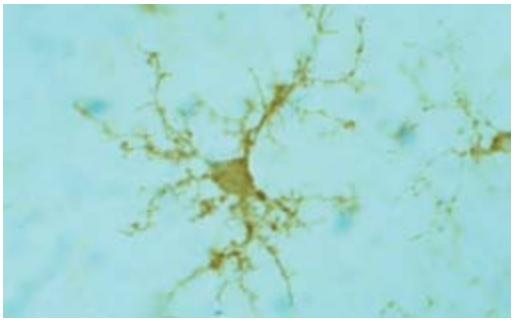
Las células gliales también explican el antiguo misterio de las parálisis permanentes causadas por daños en la espina dorsal. Martin Schwab, de la Universidad de Zúrich, y otros científicos han encontrado que las proteínas de las capas aislantes de mielina de los oligodendrocitos que rodean los axones impiden que estos últimos, lesionados, se ramifiquen y reparen los circuitos dañados. En animales, el bloqueo de esas proteínas permite que los axones dañados crezcan de nuevo. Esta investigación se encuentra ahora en fase clínica

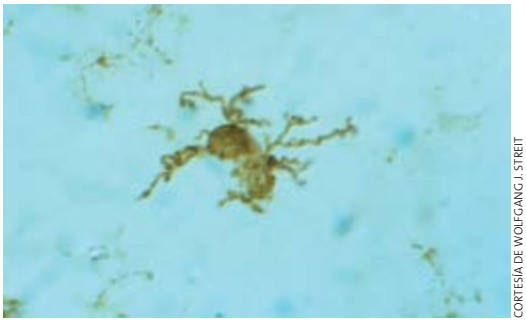


DE *THE OTHER BRAIN*, R. DOUGLAS FIELDS. SIMON & SCHUSTER, 2011; CORTESÍA DE ULRIKA WILHEMSSON, UNIVERSIDAD DE GOTHEMBURG Y DE ERIC BUSHONG Y MARK ELLISMAN, UNIVERSIDAD DE CALIFORNIA, SAN DIEGO

COMO UN ARBUSTO
Un nuevo modo de tinción de los astrocitos muestra su apariencia por primera vez. El tinte rellena todas las extensiones de una célula (*verde*), de manera que el astrocito aparece como una suerte de arbusto. El método anterior tan solo revelaba el esqueleto de la célula (*rojo*).

SIGNO DE DEMENCIA
Muchas enfermedades del sistema nervioso son trastornos de la glía. En comparación con una célula de la microglía normal (*izquierda*), las ramificaciones microgliales envejecidas (*derecha*) parecen marchitas, signo de demencia.





CORTESÍA DE WOLFGANG J. STREIT

de ensayos sobre pacientes con lesiones en la espina dorsal.

El hecho de que la neuroglía desempeñe una función central en las enfermedades neurológicas resulta fácil de comprender si se tiene en cuenta que los astrocitos y la microglía constituyen la primera respuesta a las neuropatologías. Sabemos desde hace tiempo que trastornos en la mielinización (entre ellas, la esclerosis múltiple), en los que se deshace el aislamiento que la mielina proporciona a los axones, son la causa de graves discapacidades. No obstante, con sorpresa se ha descubierto no hace mucho que la glía se halla implicada en enfermedades psiquiátricas. Según se ha encontrado, existe una conexión entre las citocinas, sustancias químicas liberadas por células del sistema inmunitario así como de la microglía, y el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC).

En 2002, Mario Capecchi, del departamento de genética humana de la Universidad de Utah, junto con sus colaboradores, constató que ratones con una mutación en el gen *Hoxb8* llevaban a cabo un acicalamiento compulsivo y mostraban, además, un impulso de arrancarse el pelo similar al que presentan algunos humanos con TOC. Las únicas células del cerebro que poseen este gen son las de la microglía. Años después, en 2010, los investigadores extrajeron de roedores sanos células inmunitarias inmaduras que dan lugar a la microglía, las cuales trasplantaron a múridos manipulados. Los animales manifestaron una mejoría en la conducta compulsiva de acicalado. Es posible que las citocinas liberadas por la microglía excitasen los circuitos cerebrales encargados de la formación de hábitos.

Los análisis post mórtem del tejido cerebral humano relacionan a oligodendrocitos y astrocitos con la depresión y la esquizofrenia, ya que revelan una reducción en el número de estas células. Los análisis mediante imagen por resonancia magnética (IRM) en personas diagnosticadas de esquizofrenia constatan la existencia de anomalías en las regiones de la sustancia blanca subcortical. A pesar de que las patologías psiquiátricas se deben a múltiples causas, la esquizofrenia y otras enfermedades mentales poseen una importante base genética. Si un gemelo idéntico desarrolla un trastorno esquizofrénico, existe un 50 por ciento de probabilidades de que el hermano lo presente también.

Algunos de los genes implicados en estas enfermedades mentales se han encontrado solo en los oligodendrocitos; otros controlan el desarrollo de esta glía formadora de mielina. Un análisis de 6000 genes del tejido de la corteza prefrontal de pacientes esquizofrénicos realizado por Yaron Hakak, entonces en el Instituto de Genómica de la Fundación Novartis para la investigación en San Diego, reveló que 89 genes eran anormales, 35 de los cuales se hallaban implicados en la mielinización. Se cree que estas anomalías genéticas alteran procesos como la función sináptica o el aislamiento de mielina, fenómenos que a su vez podrían interferir en la transmisión de información en circuitos cognitivos de alto nivel afectados en los trastornos psiquiátricos.

Las células de la glía destapan el antiguo misterio de por qué las lesiones en la espina dorsal causan parálisis permanentes

Las raíces de la enfermedad mental

Los investigadores se han propuesto entender por qué las células de la glía podrían causar este caos sináptico. Las bases biológicas de la mayoría de las enfermedades mentales se podrían considerar como un desequilibrio en los neurotransmisores de circuitos que controlan la percepción, las emociones y el pensamiento. Todos los fármacos que se emplean para tratar las patologías psiquiátricas y la mayoría de las neurológicas regulan el equilibrio de los neurotransmisores. Los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) para el tratamiento de la depresión crónica y otros trastornos mentales evitan la retirada de serotonina y dopamina de las sinapsis, por lo que

permiten que dichas sustancias transmisoras se acumulen e incrementen la señal. De un modo parecido, todas las drogas alucinógenas, desde el LSD al PCP, producen efectos psicodélicos mediante la alteración de los niveles de neurotransmisores en determinados circuitos neurológicos. Precisamente, los astrocitos se ocupan de la regulación de los niveles de neurotransmisores en las sinapsis.

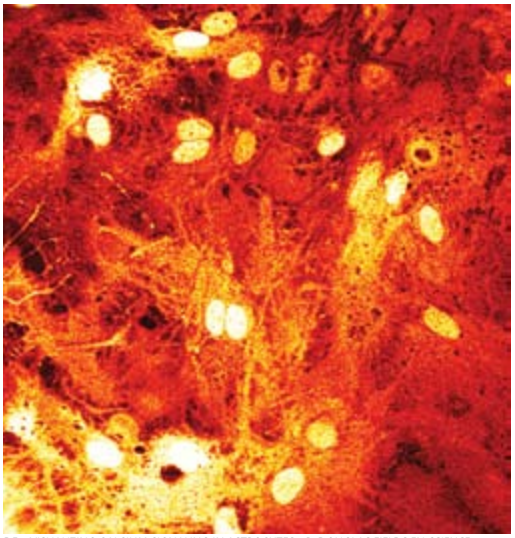
Por tanto, en teoría, los astrocitos podrían controlar el equilibrio entre la salud mental y la locura. Por una coincidencia extraña y olvidada durante mucho tiempo, la glía fue la inspiración de la idea revolucionaria de que las enfermedades psiquiátricas podrían corregirse con tratamiento médico, si bien es cierto que uno muy peculiar. En los años treinta del siglo XX, el psicopatólogo húngaro Ladislas von Meduna se percató en las autopsias de que el número de astrocitos era anormalmente bajo en la corteza cerebral de los individuos que habían padecido depresión crónica o esquizofrenia. Von Meduna y otros patólogos sabían, a través del examen de tejido cerebral en biopsias, que el número de astrocitos aumentaba tras episodios epilépticos, posiblemente para regular la actividad eléctrica cuando esta se descontrolaba de manera salvaje.

Von Meduna observó, asimismo, que las personas con epilepsia en muy raras ocasiones sufrían de esquizofrenia. Conjeturó entonces que la deficiencia de astrocitos era la razón biológica de la esquizofrenia y de la depresión crónica. Mediante la inducción de un ataque en esas personas, pudo corregir el desequilibrio en los astrocitos y curar a pacientes que sufrían dichos trastornos. Más tarde escribió en su biografía: «Publiqué este trabajo en 1932 sin saber que se convertiría en el origen de la terapia electroconvulsiva». El modo en el que funciona sigue siendo una incógnita, pero la terapia electroconvulsiva se ha mantenido como uno de los tratamientos más efectivos para la depresión crónica en personas que no responden a los fármacos.

Esta nueva percepción de la intervención de la neuroglía en el funcionamiento del cerebro sugiere que los medicamentos que toman la glía como objetivo de tratamiento podrían ayudar frente a enfermedades mentales y neurológicas. Philip Haydon, de la Universidad de Tufts, afirma: «La epilepsia es una de las principales candidatas para la terapia basada en la glía». Estudios recientes de este investigador y de otros, entre ellos Maiken Nedergaard del Centro Médico de la Universidad de Rochester, y Giorgio Carmignoto, de la Universidad de Padua, usan imagen de calcio y electrofisiología para mostrar que, cuando aumenta la actividad neuronal, la glía libera neurotransmisores que pueden contribuir al ataque epiléptico o bien suprimirlo. Nuevas investigaciones también implican a la glía en trastornos del sueño, un problema presente en numerosas enfermedades mentales. Haydon demostró que ratones transgénicos modificados para que sus astrocitos no liberaran neurotransmisores, padecían una alteración en la regulación del sueño.

Es poco habitual ser testigo de uno de los momentos de cambio legendarios en la historia científica. Hasta hace bastante poco, los neurocientíficos habíamos descartado a más de la mitad del cerebro por resultarnos carente de interés. Darnos cuenta de lo contrario ha sido una lección de humildad. Solo ahora somos conscientes de que la neuroglía y las neuronas funcionan de un modo diferente y que su estrecha asociación explica las increíbles habilidades del cerebro. Las neuronas son células elegantes; las entendidas en la información cerebral. Pero ¿quién ejerce de caballo de tiro? Las células de la glía.

R. Douglas Fields *es director de la sección de plasticidad y desarrollo del sistema nervioso en el Instituto Nacional de la Salud de EE.UU. y profesor adjunto en el programa de neurociencia y ciencias cognitivas de la Universidad de Maryland.*



DE: «VISUALIZING CALCIUM SIGNALING IN ASTROCYTES». R. DOUGLAS FIELDS EN *SCIENCE SIGNALING*, VOL. 3, N.º 147, NOVIEMBRE DE 2010

FLUJO DE CALCIO
A causa de la actividad neural próxima, los iones de calcio (Ca^{2+}) fluyen al interior de un astrocito de rata, fenómeno que se observa mediante el tinte naranja que resplandece de manera proporcional a la cantidad de Ca^{2+} presente en la célula. La entrada de calcio desencadena una ráfaga de mensajes químicos entre las células de la glía.

Para saber más

Training induces changes in white-matter architecture. J. Scholz, M. C. Klein, T. E. J. Behrens y H. Johansen-Berg en *Nature Neuroscience*, vol. 12, n.º 11, págs. 1370-1371, noviembre de 2009.

Nonsynaptic communication through ATP release from volume-activated anion channels in axons. R. Douglas Fields y Yingchun Ni en *Science Signaling*, vol. 3, n.º 142, ra73, octubre de 2010.

Change in the brain's white matter. R. Douglas Fields en *Science*, vol. 330, págs. 768-769, noviembre de 2010.

Action-potential modulation during axonal conduction. Tayuka Sasaki, Norio Matsuki y Yuji Ikegaya en *Science*, vol. 331, págs. 599-601, febrero de 2011.

The other brain. R. Douglas Fields. Simon and Schuster, 2011.

En nuestro archivo

Qué función cumple la sustancia blanca. R. Douglas Fields en *IyC*, mayo de 2008.

Glía reactiva

En respuesta a una perturbación, la glía cambia de su estado normal, o en reposo, a glía reactiva. Este cambio influye en la función glial regulada y en el desarrollo y cronificación de diversas patologías y lesiones del sistema nervioso

DIEGO GÓMEZ NICOLA Y MANUEL NIETO SAMPEDRO

EN SÍNTESIS

El control de la reactividad glial

1 La alteración morfofuncional de astrocitos y microglía, es decir, el proceso de reactividad glial, determina la progresión y cronificación de numerosas patologías del sistema nervioso.

2 La acción de los mediadores inflamatorios es clave en las respuestas tempranas a las lesiones nerviosas: el balance entre moléculas pro y antinflamatorias decide el estado de activación glial.

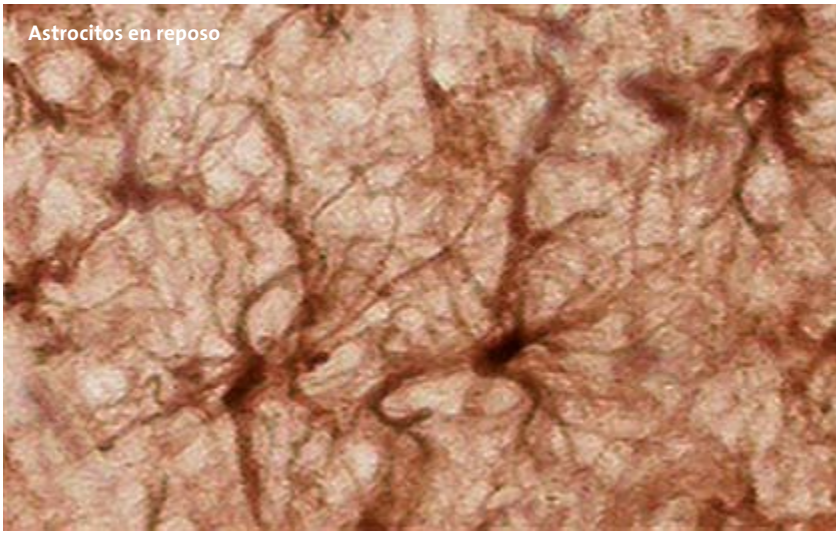
3 Las futuras estrategias terapéuticas para tratar el daño en el sistema nervioso se basarán en la comprensión de las relaciones neuroinmunitarias y el control de las respuestas gliales e inflamatorias.

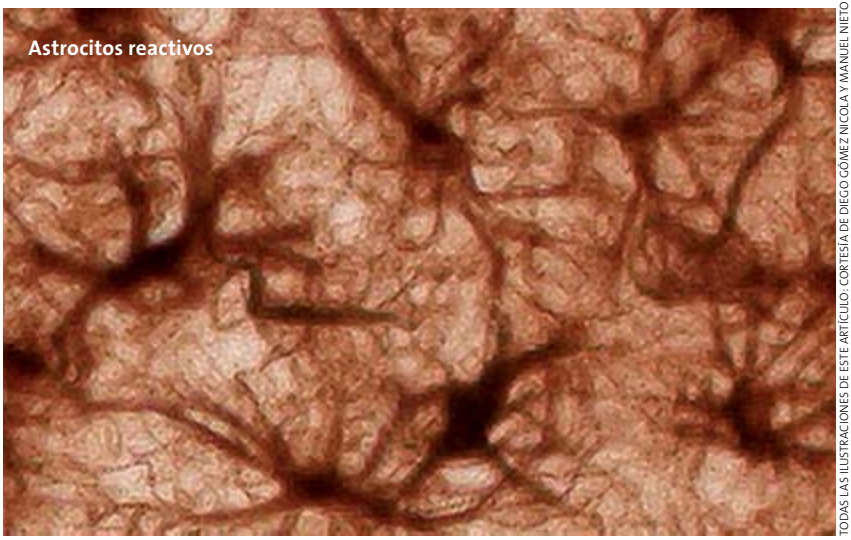
El sistema inmunitario está implicado en diversas patologías del sistema nervioso central (SNC). Entre ellas, la enfermedad de Alzheimer y de Parkinson, el trauma cerebral y espinal, y las patologías desmielinizantes, como la esclerosis múltiple. Por eso, el interés en la relación entre los sistemas inmunitario y nervioso ha crecido mucho en los últimos años. El SNC, en condiciones normales, es un órgano inmunoprivilegiado, en el cual las células inmunocompetentes circulan solo de manera ocasional y sin subsiguiente patología. Tanto el sistema inmunitario como las células gliales residentes colaboran en el mantenimiento de la homeostasis del SNC y, en ocasiones, una respuesta inmunitaria moderada favorece los mecanismos de neuroprotección en algunos daños.

El daño primario al sistema nervioso central, independientemente de su origen (degenerativo, metabólico, isquémico o traumático) tiene efectos deletéreos sobre las poblaciones neurales afectadas, de manera que altera la fisiología y las funciones nerviosas normales del individuo. Esta alteración de la homeostasis tisular provoca una respuesta en las poblaciones gliales (astrocitos y microglía) conocida como reactividad glial.

La reactividad glial, que en un inicio tiende a reparar los deterioros y a normalizar los niveles de nutrientes y neurotransmisores, deviene una fuerza generadora de lesiones secundarias que, en ocasiones, cronifican la patología. El daño provocado por la activación glial lleva a la muerte neuronal secundaria o retrasada; se amplía así el foco de lesión y se interesan poblaciones y circuitos neuronales intactos hasta entonces. Una reacción inmunitaria exacerbada e incontrolada participa en el nuevo *statu quo* y colabora, mediante procesos de infiltración y activación celular y en estrecha relación con la activación glial, en la progresión de la patología. Las células de astroglía y microglía contribuyen así a la generación de la respuesta neuroinmunitaria, que se halla controlada por mediadores inflamatorios, de manera que cronifican la lesión y contribuyen a la muerte neuronal secundaria.

Las alteraciones secundarias inherentes a la lesión, como la reactividad glial o la infiltración inmunitaria, se convierten en procesos descontrolados y de complicada resolución, lo que dificulta la actuación de las terapias prorregeneradoras y reparadoras. En este sentido, la utilización de terapias antiinflamatorias en las patologías del SNC ha obtenido efectos beneficiosos, aunque insufi-





TODAS LAS ILUSTRACIONES DE ESTE ARTÍCULO: CORTESÍA DE DIEGO GÓMEZ NICOLA Y MANUEL NIETO SAMPEDRO

cientes, en la modulación del ambiente glial y la recuperación neuronal.

La búsqueda de dianas antiinflamatorias específicas que retarden o impidan la progresión de las patologías ha sido una estrategia terapéutica utilizada en los últimos años. Se han empleado terapias inmunosupresoras de amplio espectro con el objetivo de reducir la reacción inmunitaria, dirigida en ocasiones hacia dianas del propio organismo (trasplante de médula ósea o uso de corticosteroides), como terapia en la esclerosis múltiple o la adrenoleucodistrofia.

Se han administrado también antiinflamatorios no esteroideos, como los inhibidores de la ciclooxigenasa 1/2 (COX1/2), para tratar el alzhéimer y el párkinson. Estos compuestos pueden a su vez restaurar la neurogénesis tras la lesión, proceso clave para una futura recuperación funcional. Los inmunomoduladores selectivos (entre otros, las estatinas o la monociclina) se han empleado en modelos animales de párkinson, alzhéimer o trauma, con lo que se ha logrado atenuar, en parte, la respuesta gliótica y la activación inmunitaria.

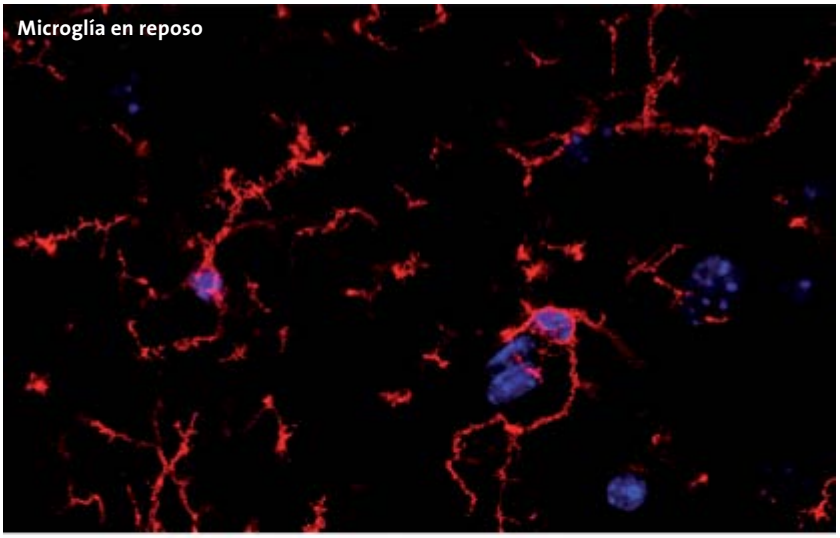
Pese a que ninguna de estas aproximaciones ha conseguido trasladar a la práctica clínica los hallazgos obtenidos en la investigación de la regulación neuroinmunitaria, subsiste la esperanza de que la combinación de aproximaciones terapéuticas diversas tenga efectos aditivos o sinergísticos, antiinflamatorios y neuroprotectores.

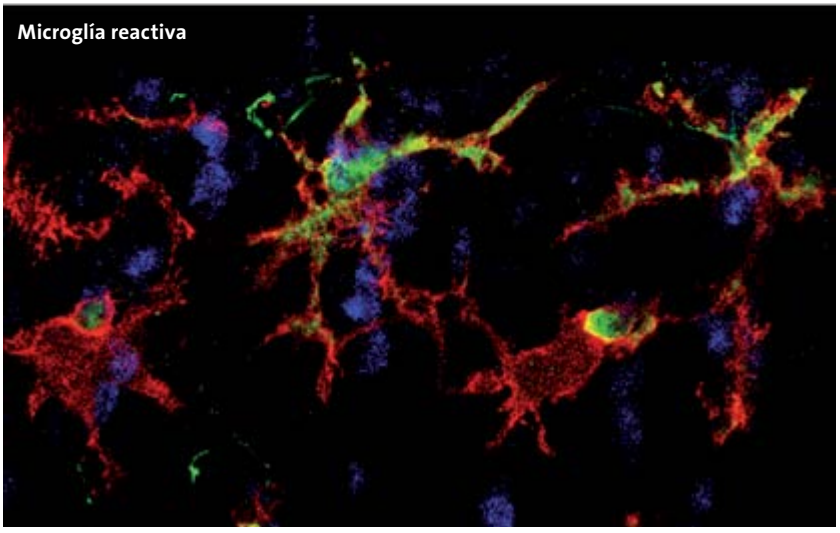
El potencial de mejora de los tratamientos actuales y futuros se basará, por lo tanto, en una estrategia que busque posibles dianas terapéuticas basadas en un conocimiento profundo de la contribución de las diferentes células y de su cinética de acción, así como en los mecanismos moleculares que controlan su activación.

Activación glial; microglía y astroglía

Las principales clases de células del tejido nervioso son las neuronas y las células gliales, suponiendo estas últimas un 90 por ciento del total. Rudolf Virchow descubrió la glía en 1859. La describió como un tipo de cola o pegamento nervioso; consideró a estas células elementos estáticos, sin funciones relevantes. Una visión que, junto

CÉLULAS ASTROGLIALES
Los astrocitos son las principales células gliales del sistema nervioso central. Se encargan de aspectos básicos para el mantenimiento de la función neural. Tras una lesión, los astrocitos se convierten en células hipertróficas (*abajo*) con una elevada expresión de filamentos intermedios y proteínas que dificultan la reparación.





LAS DOS CARAS DE LA MICROGLÍA

Las células microgliales son las principales células inmunocompetentes del sistema nervioso central (*arriba*). Se ocupan de detectar y reparar las perturbaciones leves del ambiente. En respuesta a una lesión (*abajo*), la microglía sufre un cambio morfológico caracterizado por un aumento del tamaño de su cuerpo y unas prolongaciones; ello se acompaña, además, de la expresión de moléculas inflamatorias (IL-1 β) que extienden y agudizan la patología (*verde*).

a la de la función nerviosa, ha cambiado en los últimos decenios.

Dominada antaño por un enfoque neuronal, la función nerviosa se contempla hoy desde la perspectiva de una unidad funcional neurona-glía, que abarca desde el desarrollo neural, pasando por la actividad nerviosa y su mantenimiento hasta las manifestaciones patológicas. Entre las células gliales del sistema nervioso central, se distinguen las células macrogliales (astrocitos, oligodendrocitos y células ependimales) y microgliales (entre el 10 y el 15 por ciento del total de células gliales). Los astrocitos suponen más del 80 por ciento de las células macrogliales y alcanzan sus mayores proporciones en los organismos más evolucionados. De hecho, la complejidad funcional y estructural de las células gliales se ve aumentada en los primates, en los que crece tanto su volumen como el número de sus procesos, lo que permite así regular un número mayor de sinapsis.

Por otro lado, cabe destacar el papel de la glía en procesos de daño al sistema nervioso. La activación glial (astrocitos y microglía) es un fenómeno común a numerosas patologías del SNC, independiente del tipo de daño (trauma, infección, reacción autoinmunitaria), de la región nerviosa (corteza e hipocampo en la enfermedad de Alzheimer o ganglios basales en el párkinson) o de las poblaciones neuronales implicadas (neuronas sensoriales y motoras en el trauma espinal o neuronas dopaminérgicas en la enfermedad de Parkinson).

El uso de una misma expresión, glía reactiva, para lesiones muy dispares genera confusión y obstaculiza el planteamiento claro del problema que presenta la reactividad glial. En su acepción común, refiere células gliales de mayor tamaño que la forma en reposo y que expresan más filamentos intermedios, lo que les confiere el aspecto fibroso que les da su nombre alternativo. Un ejemplo: comparados con los normales, los astrocitos próximos a una zona lesionada adquieren apariencia más fibrosa, con prolongaciones agrandadas.

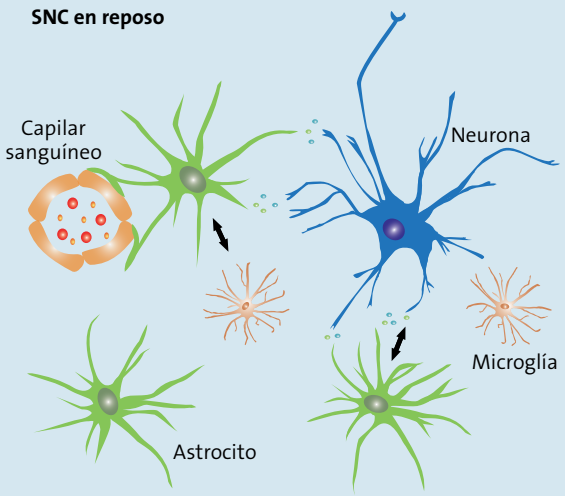
La respuesta glial reactiva comienza a desarrollarse en fases muy tempranas tras la lesión, precediendo en muchos casos la activación microglial a la astroglial. Frente a esta situación comprometida, las células gliales se hallan sometidas a demandas funcionales más exigentes que en la situación en reposo. Las células disponibles intentan cubrirlas mediante varias reacciones plásticas (la hipertrofia o la multiplicación celular, entre ellas). La perturbación ante la que reacciona la glía reactiva entraña siempre gravedad, como son un episodio epiléptico o una lesión. Dicha perturbación es responsable de la mayor parte de los acontecimientos que agudizan o cronifican las patologías del sistema nervioso central.

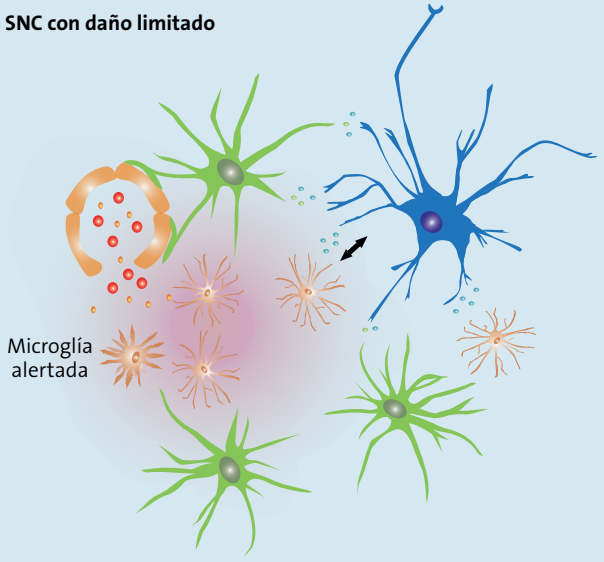
Los astrocitos

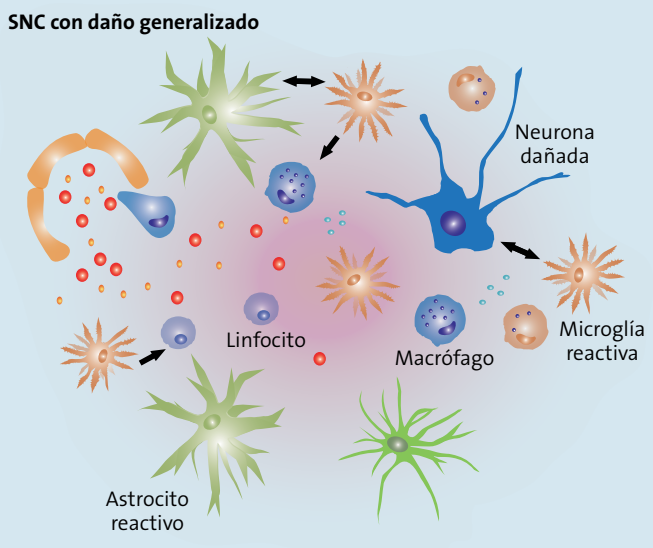
Dentro de la población de células gliales del SNC, destaca el papel de los astrocitos por su elevado número de funciones clave. Los astrocitos son células de linaje neuroectodérmico. (El desarrollo de las diferentes partes del organismo se realiza a partir de tres regiones diferenciadas del embrión: endodermo, mesodermo y ectodermo.) Derivan de la glía radial (células encargadas de dirigir la migración de precursores durante el desarrollo) y

Estados de activación de las células gliales

Las células microgliales se encargan de monitorizar continuamente el tejido normal (*arriba*). En esa función, reciben señales de las neuronas que les mantienen en estado de reposo. En estrecho contacto con los vasos sanguíneos se encuentran los astrocitos, que contribuyen a la barrera hematoencefálica. Asimismo, la comunicación bidireccional neuronas-astrocitos regula la función neuronal. Tras la detección de pequeñas variaciones en la homeostasis del tejido nervioso (SNC con daño limitado; *abajo, izquierda*), como puede ser la liberación de componentes sanguíneos por una microrrotura capilar, la microglía puede responder de inmediato, con un cambio de su fenotipo. Este cambio se mantiene por la comunicación con el astrocito en reposo y se refleja en la producción de factores tróficos que protegen a las neuronas de daños locales. En respuesta a un daño generalizado (*abajo, derecha*), se produce una vigorosa activación de microglía y astrocitos, adquiriendo la glía morfologías fibrosas reactivas, perjudicando la supervivencia neuronal y fomentando el reclutamiento de células inmunitarias (monocitos-macrófagos y linfocitos).







aparecen en etapas tempranas del desarrollo del sistema nervioso central (células bi o monopolares, para terminar siendo células parenquimales multipolares maduras).

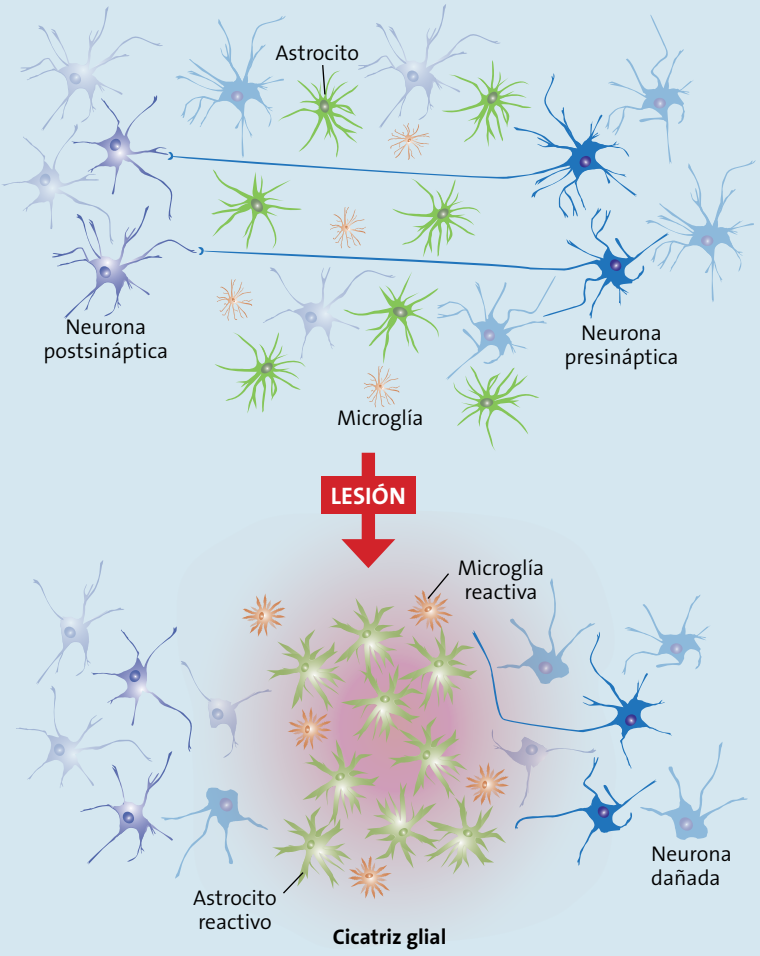
Los astrocitos se encuentran íntimamente asociados, por una parte, a las neuronas y, por otra, al resto del organismo. Forman la membrana limitante glial (*glia limitans*), la frontera entre el organismo y el SNC compuesta por una capa de cuerpos de astrocitos y su lámina basal asociada. A los astrocitos se debe también la barrera hematoencefálica (BHE), con regiones especializadas de alta conductancia que controlan el paso de nutrientes, oxígeno, vitaminas y hormonas de la sangre al tejido nervioso.

Los astrocitos se comunican de forma directa entre sí mediante uniones comunicantes (*gap junctions*). Se encargan de numerosas funciones básicas para el funcionamiento del SNC, como el mantenimiento del *p*H y del equilibrio iónico extracelular, o la retirada de productos de desecho del metabolismo o la neurotransmisión.

Más allá de la concepción clásica de la célula astrocitaria, en los últimos años se ha podido comprobar su participación en la modulación de la neurotransmisión en un constante intercambio de metabolitos y mensajeros intercelulares. Los astrocitos se hallan también implicados en la regulación de la función vascular, acoplándola a la actividad nerviosa, así como en los procesos

Formación de la cicatriz glial

La conexión correcta entre las neuronas que componen un circuito neural ocurre, en el tejido en reposo, en un medio gobernado por señales permisivas, generadas por las células gliales (*arriba*). Tras una lesión anisomórfica, que implica la rotura del tejido y de los vasos sanguíneos con las consecuentes anoxia e hipoglucemia, se forma un tejido gliótico (cicatriz glial) que inhibe la restauración de las conexiones sinápticas originales. La cicatriz glial se compone de astrocitos y microglía reactivos, así como de células inmunitarias infiltradas y fibroblastos. Inhibe el crecimiento neurítico por adhesión preferente de los conos de crecimiento a los astrocitos del tejido gliótico, además de suministrar direcciones de crecimiento erróneas, o por repulsión y atrofia de los brotes axonales.



de neurogénesis en el sistema nervioso central, ya que actúan como precursores neurales.

Cualquier modificación de la composición del medio extracelular en el SNC desencadena una respuesta glial compensatoria. Así, los astrocitos eliminan el exceso de moléculas neuroexcitatorias antes de que alcancen niveles excitotóxicos y producen factores neurotróficos que permiten el tamponamiento efectivo de la concentración de calcio (Ca^{2+}) intracelular, evitando así la muerte neuronal.

El fenómeno de activación astroglial es un evento común a numerosas patologías del SNC. Acostumbra venir precedido por la activación microglial. La producción de factores tróficos y citocinas proinflamatorias (interleucina 1 β, IL-1 β, interferón-γ, IFN-γ, o factor de crecimiento transformante-β) parece ser clave para la comunicación entre los astrocitos y la microglía, aunque todavía se desconoce el proceso en detalle.

Los astrocitos reactivos, definidos por su hipertrofia y aumento en la expresión de proteínas de filamentos intermedios, presentan características fenotípicas diferentes que dependen del tipo de lesión que induce su génesis. El neuropatólogo J. G. Greenfield redujo, sin embargo, las lesiones a dos grupos generales de acuerdo con sus efectos morfológicos. De este modo, si la lesión lleva asociado un cambio en la morfología tisular y una rotura de la BHE, hablamos de una lesión anisomórfica, que implica la entrada de componentes de la sangre y genera un astrocito gliótico anisomórfico. Este tipo astrocitario se caracteriza por hipertrofia, proliferación y elevado número de prolongaciones, con una fuerte expresión de proteínas de filamentos intermedios, como GFAP, vimentina o nestina. La destrucción de vasos sanguíneos y el espasmo vascular tras una lesión de este tipo causan isquemia y sus asociados anoxia e hipoglucemia. Se genera una llamada cicatriz glial, donde se expresan moléculas que impiden el crecimiento axonal y limitan la regeneración.

Las lesiones que no alteran la macromorfología tisular o aquellas en las que la lesión primaria se encuentra en lugares distantes del sitio de lesión, fueron llamadas por Greenfield lesiones isomórficas. En estos casos se habla de generación de gliosis isomórfica: aunque no forman cicatriz glial, los astrocitos hipertróficos resultan fuertemente inhibitorios del crecimiento neurítico.

Por tanto, en general y con respecto a la regeneración, observamos un balance entre propiedades beneficiosas y perjudiciales del astrocito, nacidas de la contradicción entre la necesidad de restituir la membrana limitante glial y la necesidad de recuperar las funciones perdidas.

Desde el punto de vista de la restitución de funciones, parecería razonable la inhibición completa de la formación de una nueva membrana limitante

glial, ahora cicatriz glial. Aunque los astrocitos que tejen esta última son fuente de factores de crecimiento, la cicatriz constituye uno de los mayores obstáculos para la regeneración de los axones lesionados. En cambio, la situación óptima para favorecer la reparación sería la inhibición controlada de la formación de la cicatriz durante ventanas temporales, a fin de permitir el paso de axones en regeneración.

La fisiología del astrocito se modifica en asociación con el cambio morfológico. Dependiendo del tipo de daño, el astrocito reactivo genera un amplio repertorio de moléculas: proteínas de adhesión y de la matriz extracelular, como proteoglicanos, tenascina y laminina, citocinas, factores de crecimiento o adenosina trifosfato; moléculas todas que contribuyen a la progresión y amplificación de la gliosis reactiva y a la muerte neuronal secundaria.

Muchos astrocitos reactivos provienen de nueva proliferación, ya que a pesar de que su número en la adultez permanece estacionario, los astrocitos conservan la potencialidad de dividirse; capacidad que ejecutan en respuesta a una lesión anisomórfica. Se debate hoy en torno a este aspecto de la gliosis reactiva, pues se ignora si los astrocitos que proliferan han sido previamente astrocitos maduros en reposo, astroblastos precursores o células madre neurales que se diferencian a astroblastos. Tampoco sabemos en qué proporción los astrocitos que proliferan se tornan a continuación en astrocitos fibrosos.

Con todo sabemos que la proliferación astroglial se halla regulada por dos tipos de moléculas: los mitógenos y los inhibidores de la proliferación, antimitóticos, según ha descrito uno de los autores (Nieto Sampedro) y su grupo, del Instituto Cajal, a partir de la investigación en el cerebro de una rata. El inhibidor natural de la división de astrocitos, la neurostatina, es sintetizado por las neuronas centrales, que regulan así la generación de astrocitos. En este sentido, los inhibidores de la proliferación y activación glial podrían contribuir al tratamiento de lesiones en el sistema nervioso central, posibilidad que se está estudiando.

La microglía

Las células microgliales desempeñan una función relevante como principales elementos inmunocompetentes y fagocíticos residentes en el sistema nervioso central. La microglía está implicada en numerosas patologías neurológicas: las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, la esclerosis múltiple, la demencia asociada al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) o la respuesta al trauma en el SNC.

La primera identificación de las células de microglía fue realizada de forma simultánea por F. Robertson y Franz Nissl, quien las llamó *Staebchenzellen* (células alargadas) por la forma de vara de su núcleo, considerándolas neuroglía reactiva. En fecha posterior, Pío del Río Hortega, científico de la escuela de Santiago Ramón y Cajal, las diferenció del resto de células gliales, dándoles su actual nombre e indicando su capacidad para diferenciarse desde células ramificadas a fagocíticas.

El origen embrionario de la microglía ha sido motivo de largas polémicas. Se ha descrito como mesodérmico, hematomonocítico o ectodérmico. Finalmente ha prevalecido la idea de la entrada en el sistema nervioso en desarrollo de monocitos procedentes del torrente sanguíneo y su diferenciación posterior a microglía, manteniendo numerosos antígenos celulares presentes en macrófagos o monocitos.

La microglía se halla implicada en numerosas neuropatologías, entre ellas, el alzhéimer, el párkinson o la esclerosis múltiple

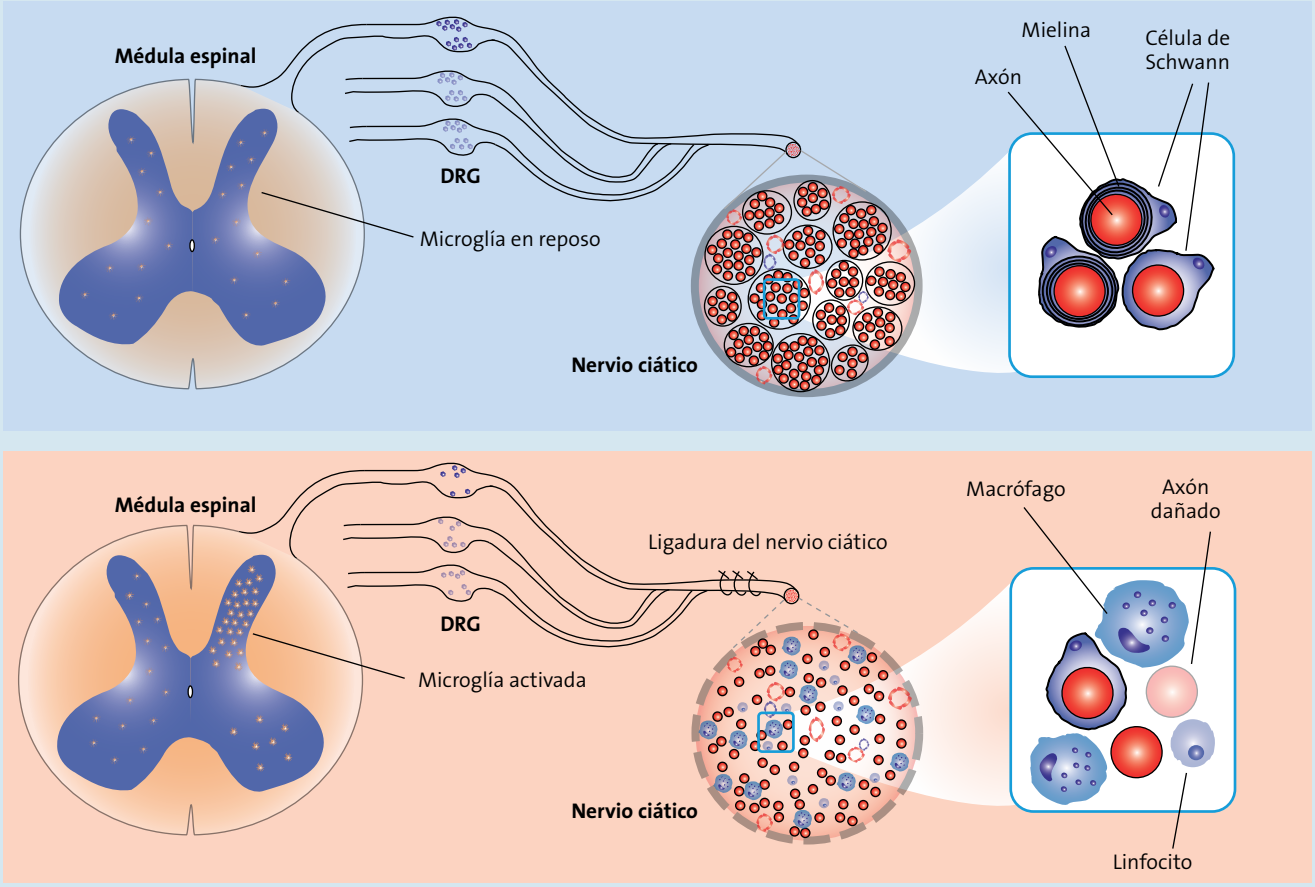
La importancia del papel de la microglía en el SNC radica en su participación en la conservación de la homeostasis y la retirada de restos celulares. La microglía detecta microrroturas de la barrera hematoencefálica, incluso de pequeños vasos sanguíneos, retira células muertas del tejido y repara y limita el daño tisular.

El deterioro en el sistema nervioso central se traduce, según su origen, en señales locales que determinan el cambio en la actividad microglial. La alteración de los niveles o localización de determinadas moléculas (componentes intracelulares, del suero, inmunoglobulinas, etcétera) o la alteración de su presentación molecular (agregados de proteínas, entre otros), además de agentes exógenos al sistema (componentes microbianos), son detectados por las células microgliales en su constante patrullar por el parénquima nervioso, con lo que desencadenan el proceso de activación.

Bajo la denominación de microglía activada se encuentran diversos estados funcionales y fenotípicos, modulados por su relación con las células nerviosas de su entorno y por las células inmunitarias infiltradas tras la lesión. La microglía se transforma en células activadas con fenotipos que varían desde la célula multirramificada hasta el aspecto macrófago ameboide, sin prolongaciones,

Activación inflamatoria en el dolor neuropático

El dolor neuropático es una patología que se asocia a lesiones que afectan al sistema nervioso, central y periférico; provoca alteraciones en el sistema nociceptivo. Entre los modelos experimentales empleados para el estudio del dolor neuropático, destacan los centrados en el sistema médula espinal-nervio ciático. Los nociceptores periféricos envían su señal a través del nervio ciático, haciendo relevo en el ganglio de la raíz dorsal (DRG) para acabar en el asta dorsal de la médula espinal. En el nervio, los axones son acompañados por las células de Schwann, que se encargan de formar la mielina, de proporcionar soporte trófico o de ambos menesteres (*arriba, derecha*). Tras una lesión periférica (constricción del nervio ciático; *abajo*), se produce la rotura de las capas protectoras del nervio (epineurio y perineurio) que, junto con el daño axonal generalizado, conduce al reclutamiento y activación de células inmunitarias (macrófagos, linfocitos, neutrófilos, etcétera). La generación de este entorno inflamatorio daña las estructuras que quedaron intactas, favoreciendo la extensión de la patología. La médula espinal detecta con rapidez el daño periférico, y se genera glía reactiva, que aumenta y cronifica el daño neuronal.



y está preparada para producir sustancias potencialmente citotóxicas (radicales libres de oxígeno, proteasas y citocinas proinflamatorias).

La microglía activada y reactiva secreta, entre una multitud de sustancias proinflamatorias, el factor de necrosis tumoral (TNF-β), IL-1 β y óxido nítrico, que sirven también como células presentadoras de antígeno en el SNC, lo que les permite funcionar como reguladores de la respuesta inmunitaria, tanto innata como adaptativa. La producción, liberación y combinación de esas sustancias es potencialmente dañina para las neuronas, los oligodendrocitos y la matriz extracelular, al contribuir además a la activación de los astrocitos, al reclutamiento y activación de células inmunitarias y, de manera general, al daño secundario y la cronificación de la patología.

En resumen, el tejido nervioso consta de asociaciones de grupos de neuronas y células gliales que actúan como unidades de función fisiológica. En estos conjuntos dinámicos neurona-glía, las células gliales son las controladoras fundamentales

del microambiente celular en lo que se refiere a composición iónica, niveles de neurotransmisores y suministro de citocinas y otros factores de crecimiento. Ante perturbaciones, se da siempre una respuesta conjunta de ambos grupos celulares del sistema nervioso.

Células inmunitarias en el SNC

La visión clásica del sistema nervioso central, como un sistema inmunoprivilegiado, protegido de la entrada y vigilancia del sistema inmunitario por la barrera hematoencefálica, ha sido sustituida por el concepto de sistema inmunoespecializado. La entrada fisiológica de leucocitos o linfocitos (células efectoras del sistema inmunitario) en el SNC refuerza las funciones de inmunovigilancia y defensa, pudiendo mantener el estatuto privilegiado del SNC por la ausencia de células dendríticas residentes, lo que implica carencia de presentación de antígeno, un proceso necesario para activar a los linfocitos.

La reactividad glial, inherente a ciertas lesiones del SNC, lleva implicada el reclutamiento y la coactivación de células inmunitarias procedentes del torrente sanguíneo. La sobreexpresión de moléculas de adhesión, quimiocinas o citocinas crea el ambiente idóneo para fomentar la extravasación de linfocitos, macrófagos, neutrófilos o granulocitos al tejido nervioso. La producción de citocinas proinflamatorias, por ejemplo, induce la expresión en las células gliales de moléculas de adhesión celular, del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (MHC II) o de moléculas coestimuladoras que regulan la infiltración y activación de leucocitos perivasculares en el SNC.

En condiciones normales, las células T (linfocitos T) infiltradas no presentan especificidad para componentes neuronales, por lo que no se produce un daño directo. Sin embargo, existen pruebas de que las células T migran e interaccionan con el soma y los procesos neuronales; producen su muerte, lo mismo *in vivo* que *in vitro*. Los procesos en cuestión se incrementan en enfermedades autoinmunitarias, como la esclerosis múltiple.

Del mismo modo, la aparición de macrófagos y neutrófilos, células inmunitarias implicadas en la fagocitosis de componentes nocivos para el SNC procedentes del torrente sanguíneo, forma parte de la respuesta temprana a numerosas lesiones experimentales por isquemia, traumatismo mecánico, inflamación aguda o neurotoxicidad. De manera similar, la infiltración de macrófagos es un fenómeno común en el párkinson y el alzhéimer. En estos casos, los macrófagos acuden a los sitios de lesión, atraídos por moléculas producidas por la glía residente; allí desencadenan su activación y proliferación, con el consecuente incremento en el daño tisular.

Comunicación neuroinmunitaria: efectos a corto y largo plazo

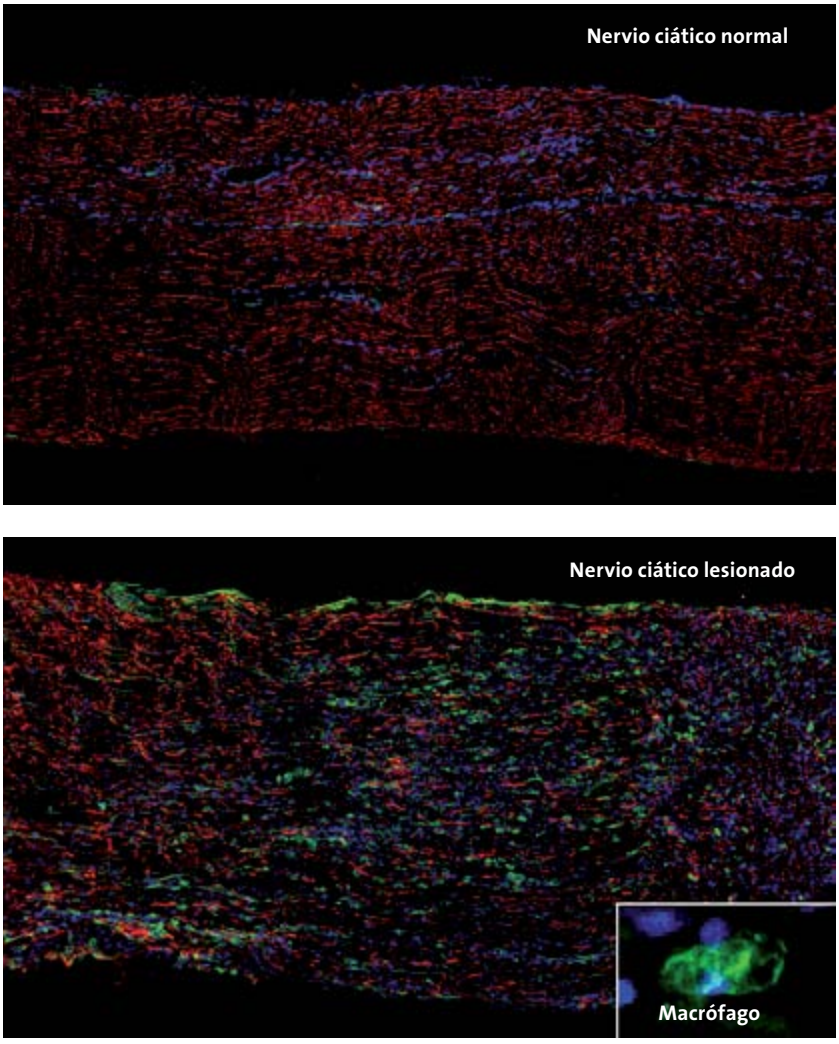
Las etapas precoces o agudas de las lesiones traumáticas se caracterizan por una rápida y mantenida activación microglial. Cuando la lesión implica un daño neuronal agudo, se produce, por ejemplo, la liberación de neuropéptidos, neurotransmisores o ambos, que parecen ser responsables de la activación microglial. La comunicación entre neurona y glía tras una lesión está gobernada por el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), el cual se libera tras una rotura axonal. Con ello se inducen la producción de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) y la expresión de genes de respuesta temprana. Las neuronas dañadas también liberan glutamato o potasio al medio extracelular, con lo que activan a astrocitos y microglía.

El proceso de reactividad glial lleva implicado el reclutamiento de células inmunitarias del torrente sanguíneo

Una vez activada, la microglía produce citocinas proinflamatorias, claves en la comunicación entre astrocitos y microglía, ya que controlan los eventos iniciales y el desarrollo de la respuesta astrocitaria. Por botón de muestra, la IL-1 β participa en la proliferación astroglial, al igual que la interleucina 6 (IL-6), que interviene asimismo en la producción astrocítica de otras citocinas.

Estos acontecimientos de señalización se desarrollan en las primeras 24 o 48 horas, tras lesiones traumáticas o isquémicas. Dan paso a fenómenos de proliferación y diferenciación microglial y de activación astroglial. Justo después de una contusión de la médula espinal se observan anomalías electrofisiológicas y estructurales en los axones de las sustancias gris y blanca. En un intervalo de 8 a 24 horas se aprecia la degeneración de la mielina de esos axones. La acumulación de macrófagos de origen sanguíneo (eliminan la mielina degenerada y otros residuos celulares) ocurre unas 48 horas después del daño.

La muerte neuronal secundaria o retrasada comienza uno o dos días tras la lesión. Grupos de neuronas cercanas al área lesionada, o conectadas con ella, mueren al cabo de pocos días del



MACRÓFAGOS EN ACCIÓN
La infiltración de células inmunitarias, como los macrófagos (*verde*), en el sistema nervioso se produce en respuesta al daño. Tras una lesión (*abajo*) que implica el daño axonal (*rojo*), los macrófagos penetran en el tejido dañado y de ese modo colaboran en el correclutamiento de linfocitos y neutrófilos, al par que generan sustancias inflamatorias que agudizan la lesión.

trauma. El número de neuronas perdidas como consecuencia de la muerte neuronal secundaria es bastante mayor que el perdido inmediatamente tras el daño (muerte neuronal primaria). Las lesiones secundarias son responsables de la pérdida de función en muchos de los traumas del SNC. En el caso de las enfermedades neurodegenerativas se produce una activación glial persistente, con síntesis continua de citocinas proinflamatorias, que contribuye a cronificar el daño neuronal. La activación microglial permanece hasta un máximo de un mes tras el deterioro primario, incluso en casos de lesiones traumáticas, pero los efectos producidos sobre otras células colaboran en la cronificación del daño e imposibilitan la regeneración.

Dolor neuropático como paradigma

Sin etiología definida, el dolor neuropático se produce por alteraciones crónicas del sistema nociceptivo que llevan, entre otros, a la percepción dolorosa de estímulos normales (alodinia) o la percepción exagerada de estímulos dolorosos (hiperalgesia). Compañero de las lesiones de la médula espinal, dificulta el tratamiento y el bienestar del paciente.

La activación glial adquiere importancia notable en procesos de dolor neuropático, donde la producción de citocinas proinflamatorias parece estar implicada en la desmielinización y degeneración de los nervios periféricos y en el aumento de la excitabilidad sensorial aferente asociada a la alteración de la sensación de dolor. Pese a que la respuesta glial difiere de acuerdo con el modelo experimental empleado, lo mismo los astrocitos que la microglía parecen intervenir directamente en los cambios observados en las neuronas del asta dorsal de la médula espinal (reclutamiento de nociceptores, cambios de umbral sensorial o colateralización de aferentes sensoriales) que llevan al desarrollo de la patología neuropática.

Las neuronas sensoriales de la médula espinal, sensibilizadas o dañadas por una lesión periférica, producen neurotransmisores (sustancia P, la adenosina trifosfato, CGRP o glutamato) e inducen así la activación de astrocitos y microglía. De este modo, tras una lesión parcial del nervio ciático se produce un daño secundario en los circuitos neurales, el cual se ve favorecido por la infiltración de células inmunitarias y la activación de las células de Schwann (glía que envuelve los axones periféricos para facilitar la conducción nerviosa).

En la médula espinal se detecta el daño que se ha producido en la periferia. Y se inicia un bucle de activación entre la neurona y la glía que desemboca en procesos de reactividad micro y astroglial en el asta dorsal, que a su vez causan cambios en la fisiología neuronal, cronifican la patología y producen hiperalgesia y alodinia.

La activación glial amplifica el efecto de la lesión inicial; lo hace mediante la liberación de mediadores inflamatorios difusibles, como el óxido nítrico (NO) o el glutamato. Se resienten incluso las neuronas del asta dorsal contralateral (del lado intacto) y se desarrollan fenómenos de «dolor en espejo». Adicionalmente, la síntesis de citocinas o quimiocinas, junto con la adquisición de un fenotipo presentador de antígeno (expresión de MHC II) en la microglía activada, provoca el reclutamiento de células inmunitarias periféricas que colaboran al desarrollo de la patología.

En el foco de una lesión periférica se desencadena una respuesta inflamatoria, la cual se ve favorecida por el reclutamiento de macrófagos, linfocitos y células de la sangre a partir de los siete días del daño, con producción de citocinas proinflamatorias. De este modo, los axones intactos son sensibilizados o dañados, sumándose al deterioro directo causado por la lesión e induciendo señalización nociceptiva al sistema nervioso central (médula espinal).

El bloqueo de la síntesis o de la función de citocinas proinflamatorias, como la IL-1 β o factor de necrosis tumoral (TNF-α), reduce la hiperalgesia en modelos de dolor neuropático. De igual forma, la utilización de citocinas antiinflamatorias, (entre ellas la interleuquina 10), que reducen la activación glial y el reclutamiento inmunitario, bloquean también el desarrollo de dolor crónico.

Las citocinas proinflamatorias

Las citocinas son proteínas reguladoras con acción pleiotrópica, que les permite modular la amplitud y la duración de la respuesta inmunitaria. Se distinguen dos tipos de respuesta inmunitaria, Th1 o Th2, en función del patrón de citocinas sintetizadas y las acciones desencadenadas.

La respuesta Th1, o celular, se corresponde con la activación de macrófagos y de linfocitos T coadyuvantes de tipo 1. Esta es la primera respuesta del organismo frente a infecciones o daño. Por su parte, la respuesta Th2, o humoral, se corresponde con las acciones mediadas por la producción de anticuerpos y la activación de células T coadyuvantes de tipo 2.

En la respuesta tipo Th1 se producen citocinas proinflamatorias, como el IFN-γ, TNF-α, IL-1, e interleuquinas 2 (IL-2) o 15 (IL-15); la respuesta Th2 está asociada a la producción de citocinas antiinflamatorias, como interleuquinas 4 (IL-4), 5 (IL-5) o 10 (IL-10). Ese balance de citocinas modula la respuesta no solo de las células inmunitarias, sino también de la glía en procesos de daño al SNC. De este modo, las citocinas proinflamatorias (tipo Th1) han sido asociadas a la activación y progresión de la reactividad glial, tanto en lesiones del SNC como en enfermedades neurodegenerativas.

Se ha comprobado que la activación de la microglía tras una lesión entraña la producción de IL-1 β, que a su vez media la síntesis de factores tróficos, citocinas, prostaglandinas o NO, claves en la progresión de la respuesta glial. Se ha postulado también la producción de TNF-α o IL-6 por astrocitos y microglía como una de las acciones proinflamatorias más importantes en la fase aguda de la respuesta al daño.

El uso de ciertos modelos experimentales de lesión inflamatoria o tóxica del SNC, así la administración de lipopolisacárido bacteriano (LPS) o de ácido kaínico, llevan a la creación de un ambiente glial reactivo generalizado, asociado a fenómenos de muerte neuronal, en el que cumplen un papel relevante las citocinas proinflamatorias. Las estrategias dirigidas al bloqueo de la actividad de las citocinas, sea con anticuerpos específicos bloqueantes de su actividad o sea con inhibidores sintéticos, han servido para elucidar la función de esas citocinas en el SNC sano o lesionado. En este sentido, el grupo de uno de los autores (Nieto Sampedro) ha mostrado el papel clave de una citocina proinflamatoria, la IL-15, en la regulación de las etapas iniciales de la reactividad astro y microglial.

La utilización de estrategias bloqueantes de su actividad en el sistema nervioso central resulta eficaz para inhibir la formación de glía reactiva en un modelo de inflamación cerebral aguda. De manera similar, hemos comprobado que esta citocina interviene en los primeros eventos inflamatorios de las lesiones que desarrollan dolor neuropático. El bloqueo de la actividad de IL-15 es una aproximación efectiva que, al inhibir el reclutamiento de células inmunitarias al foco de la lesión, tal vez suprima el dolor. El conocimiento de la función de la IL-15 y otras moléculas en las lesiones y patologías del sistema nervioso central podría resultar clave en el desarrollo de estrategias terapéuticas para modular la reactividad glial y la inflamación.

En conclusión, la modulación del ambiente proinflamatorio parece clave en la regulación de la progresión de la reactividad glial inherente a multitud de enfermedades y daños al SNC. El estudio del control de procesos celulares y moleculares específicos nos ofrece la posibilidad de abordar el tratamiento de multitud de patologías que tienen como componente común la reactividad glial.

Diego Gómez Nicola *investiga en el centro de ciencias biológicas de la Universidad de Southampton.* ***Manuel Nieto Sampedro*** *es profesor de investigación en el Instituto Cajal de Madrid, del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 32

Para saber más

Histología del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados. S. Ramón y Cajal. Editado por el CSIC, Madrid, 2007.

Glial neurobiology. Dirigido por A. Verkhratsky y A. Butt. John Wiley & Sons Ltd., Inglaterra, 2007.

Role of IL-15 in spinal cord and sciatic nerve after chronic constriction injury: Regulation of macrophage and T-cell infiltration. D. Gómez Nicola et al. en *Journal of Neurochemestry*, vol. 107, n.º 6, págs. 1741-1752, 2008.

Blockade of IL-15 activity inhibits microglial activation through the NFkappaB, p38, and ERK1/2 pathways, reducing cytokine and chemokine release. D. Gómez Nicola, B. Valle Argos y M. Nieto Sampedro en *Glia*, vol. 58, n.º 3, págs. 264-276, 2010.

Microglía: células con licencia para matar

Durante años, los neurocientíficos han ninguneado a las células de la microglía. Después, incluso algunos las culparon de la muerte neuronal masiva en enfermedades neurodegenerativas. ¿Se merecen tal impopularidad?

UWE-KARSTEN HANISCH Y HELMUT KETTENMANN

EN SÍNTESIS

Vigilantes y protectoras

1 Las células de la microglía son los macrófagos del cerebro: sirven al sistema inmunitario en el cerebro, evitando o reparando los daños en el tejido nervioso.

2 Cuando se produce algún daño o acontece una infección bacteriana o vírica, la microglía se activa, lucha con insistencia y pide ayuda a otras células inmunitarias.

3 La microglía no activada vigila de manera constante el tejido cerebral, solventando las pequeñas lesiones.

Imagínese por un momento que nuestro cerebro fuera la sede de una multinacional dotada de personal de alta seguridad. Un ejército de inspectores controla las 24 horas del día las oficinas y los pasillos. Inspecciona, provisto de una multitud de sensores, el edificio entero; ante el más mínimo indicio de algún movimiento sospechoso, hace saltar la alarma. Esos metafóricos inspectores son, en el encéfalo, las células de la microglía. A diferencia de los otros integrantes de la glía (astrocitos y oligodendrocitos) [*véase* «Células de la glía», por Douglas R. Fields; Investigación y Ciencia, junio de 2007], las células de la microglía resultan de un préstamo por parte del sistema inmunitario al sistema nervioso central. En otras palabras, proceden de la médula ósea y su apariencia se asemeja a la de los macrófagos, células «devoradoras» que se encuentran en otros tejidos del organismo. Su función principal consiste en reconocer las infecciones y tomar las primeras medidas necesarias con el fin de combatirlas.

Ya en el seno de la madre, las células microgliales emigran a través de la sangre al cerebro del feto hasta poco después del nacimiento del bebé, momento en el que se asientan, sobre todo, en la corteza cerebral. Allí utilizan los gruesos haces de fibras nerviosas a modo de carreteras para extenderse por el sistema nervioso central. Durante dicha fase migratoria, las células de la microglía parecen idénticas a los macrófagos, es decir, guardan semejanza con las amebas. Una vez repartidas de manera uniforme por todo el encéfalo, su aspecto se modifica: empiezan a ramificarse intensamente, de tal suerte que las terminaciones de sus prolongaciones acaban casi tocándose. El cerebro termina cubierto, casi por completo, por una red de microglía.

Hace noventa años, el neurohistólogo español Pío del Río Hortega (1882-1945) distinguió la microglía como un tipo celular independiente y bautizó a dichas células con su actual nombre. Río Hortega describió ya entonces que estas migraban hacia el cerebro, transformando su aspecto en caso de daños en el tejido nervioso. Sin embargo, hasta el decenio de los sesenta del siglo pasado no se empezaron a investigar las múltiples tareas que desempeña la microglía.

El neuropatólogo Georg Kreutzberg, del Instituto Max Planck de Psiquiatría en Múnich, desarrolló un método para estudiar la microglía sin tener que dañar la barrera hematoencefálica; de lo contrario, los macrófagos pasarían de la sangre al cerebro, de tal manera que, al apenas diferenciarse de las células microgliales, dificultarían la investigación.

El truco de Kreutzberg consistió en cortar el nervio facial de una rata de laboratorio, cuyo recorrido transcurre en gran parte en el exterior del encéfalo. Sin embargo, los cuerpos celulares de sus fibras nerviosas se encuentran allende la barrera hematoencefálica del encéfalo, por lo que,

DR. JEKILL Y MR. HYDE
En condiciones normales, la microglía desarrolla discretos trabajos de mantenimiento. Mas, ante una amenaza de bacterias o virus, se transforma en una auténtica asesina.

GEHIRN UND GEIST / EMDE-GRAFIK

a causa de la lesión quirúrgica, inician el proceso de remodelación. Las células de microglía adyacentes reaccionan a esos cambios con una suerte de plan de urgencia, por lo que se activan. Toda desviación del estado de normalidad en el cerebro, sea una lesión o una invasión de agentes patógenos, desencadena en tales células un mecanismo similar.

Células inmunitarias: ¡en marcha!

Las células cambian su forma, como ya observara Del Río Hortega: retraen sus prolongaciones ampliamente ramificadas y toman de nuevo la original forma ameboide de su fase migratoria, de modo que pueden desplazarse a grandes distancias a través del tejido y reunirse en gran número en la zona dañada. Si es necesario, se multiplican mediante división celular.

La microglía activada se comunica con las células inmunitarias mediante la liberación de mensajeros como el factor necrosante tumoral alpha o la interleucina6, sustancias que estimulan la respuesta inmunitaria. Asimismo, atrae, mediante quimiocinas, más células inmunitarias y las conduce hasta el lugar de la acción. A consecuencia de ello, el tejido se inflama, lo que supone un mecanismo de defensa beneficioso, en tanto no quede fuera de control. Por otro lado, las células de la microglía pueden producir sustancias tóxicas: radicales libres de oxígeno o de nitrógeno que pueden matar a las bacterias. Por desgracia, tales sustancias agresivas pueden dañar asimismo las células cerebrales situadas en las proximidades. De hecho, dado su parentesco con los macrófagos, las células de la microglía se convierten en «devoradoras» del sistema nervioso: eliminan restos celulares o células enteras —tanto propias como ajenas—, como si de unos «eficientes barrenderos» se tratara.

Otra función importante de la microglía es la presentación de antígenos. Al igual que los macrófagos, las células de microglía ofrecen, en la

El descubridor de la microglía

Hace noventa años, el neurohistólogo español Pío del Río Hortega distinguió la microglía como un tipo celular independiente. Aparte de bautizar a dichas células, descubrió que estas migran dentro del cerebro y se transforman en caso de daños en tejido nervioso [*véase* «Pío del Río Hortega (1882-1945)», por J. M. López Piñero; Mente y cerebro n.º 7, 2004].

La glía: algo más que material de relleno

El concepto de glía (proviene de la palabra griega que significa «cola») fue acuñado por el médico berlinés Rudolf Virchow (1821-1902). Virchow suponía que tales células cerebrales eran solo material de relleno o de embalaje de las neuronas allí situadas. El supuesto de una mera función protectora de carácter mecánico se ha superado. Apenas existe alguna función cerebral que no tenga relación alguna con las células gliales.

Los neurocientíficos diferencian en la glía tres tipos de células, cada una con tareas específicas: los oligodendrocitos, los astrocitos y la microglía. Los oligodendrocitos construyen la vaina de mielina aislante de las prolongaciones de las células nerviosas. Esta posibilita la rápida transmisión de las señales eléctricas, las cuales no necesitan así discurrir de manera constante a lo largo de las fibras nerviosas, sino que saltan de un hueco en el aislamiento mielínico al siguiente, pudiendo recorrer grandes distancias en cortos períodos de tiempo. La «invención» de la mielina aconteció, desde el punto de vista de la evolución, con la aparición de los animales vertebrados. Supuso una auténtica revolución: sin ella, los cerebros de alta complejidad no podrían haberse desarrollado nunca. Enfermedades como la esclerosis múltiple, en las que la vaina de mielina se va destruyendo de forma progresiva, ponen de manifiesto la dependencia que tiene el sistema nervioso de la glía.

Los astrocitos representan, con mucho, las células de la glía más numerosas. Con sus pies terminales tocan la superficie cerebral y los vasos sanguíneos que atraviesan el cerebro para procurar a las células nerviosas oxígeno y alimento. Con otros apéndices revisten las estructuras neuronales más finas. Asimismo, pueden provocar que los vasos sanguíneos se contraigan o se relajen, con lo cual gobiernan el flujo sanguíneo y la llegada de oxígeno y nutrientes a las neuronas. Los astrocitos poseen, además, antenas que captan neurotransmisores (mensajeros químicos que transmiten la información de una célula nerviosa a la siguiente). A través de ellas espían los murmullos neuronales. Los astrocitos utilizan la información, por un lado, para regular la llegada de nutrientes a las células nerviosas; por otro, pueden influir en la actividad neuronal, liberando ellos mismos mensajeros.

Función en enfermedades inflamatorias

¿Por qué numerosos pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide, se sienten agotados y apáticos todo el tiempo? Mark Swain, de la Universidad de Calgary, ha hallado la respuesta: cuando acontece una inflamación en el cuerpo, los monocitos (células inmunitarias) emiten a la sangre una sustancia señalizadora, el factor de necrosis tumoral alfa. Dicha sustancia alcanza el cerebro, donde incita a la microglía a que produzca CCL_2. Esta, a su vez, atrae a los monocitos y les permite atravesar la barrera hematoencefálica (en condiciones normales resulta infranqueable para ellos) para asentarse en el cerebro. Las consecuencias: sensación de cansancio y languidez, lo que obliga seguramente a que el cuerpo permanezca en reposo.

(*Journal of Neuroscience*, vol. 29, págs. 2089-2102, 2009)

superficie, trozos digeridos de moléculas proteicas extrañas como antígenos a los linfocitos (células inmunitarias), de tal manera que ponen en marcha una defensa inmunitaria adaptativa: los linfocitos que poseen receptores coincidentes con los antígenos presentados se multiplican y se transforman en células efectoras. Estas últimas, a su vez, producen anticuerpos contra los intrusos. Es probable que la microglía conforme el único tipo de células cerebrales que dispone de antígenos, con lo cual desencadena unas repuestas inmunitarias que bien pueden considerarse de alta tecnología.

Las células de la microglía disponen, por tanto, de armas que se activan en caso de amenaza de virus o bacterias. La otra cara de la moneda es que las acciones de lucha contra las infecciones en un entramado tan frágil como el que configuran las células nerviosas pueden ocasionar daños catastróficos. Es fácil imaginarse que la activación de la microglía se encuentra sometida a un estricto control a fin de evitar inflamaciones innecesarias en el cerebro. Pero ¿qué desencadena todo el proceso?

Hoy en día se conocen cientos de sustancias que activan la microglía o la regulan de alguna manera. Básicamente, se diferencian dos principios de la activación: por un lado, una señal de «presencia» (*on*) que delata cambios en el tejido cerebral (caso de la presencia de bacterias) y desencadena una inflamación de las meninges cerebrales. Cuando esas moléculas marcadoras se unen a receptores específicos de la superficie celular de la microglía, esta instaura una serie de medidas de defensa para contrarrestar la extensión de los gérmenes.

El segundo tipo de activación es la señal de «ausencia» (*off*). Desaparecen entonces de forma súbita sustancias del entorno de la microglía, en especial, determinadas quimiocinas elaboradas por las neuronas. Si tales quimiocinas se encuentran disponibles, la microglía permanece en reposo, ya que ello significa que las neuronas se encuentran en buen estado; mas si desaparecen dichas moléculas, la microglía entra de inmediato en fase de alarma. A diferencia de la señal de «presencia», la señal de «ausencia» también acontece cuando no se ha identificado todavía la causa de la alteración.

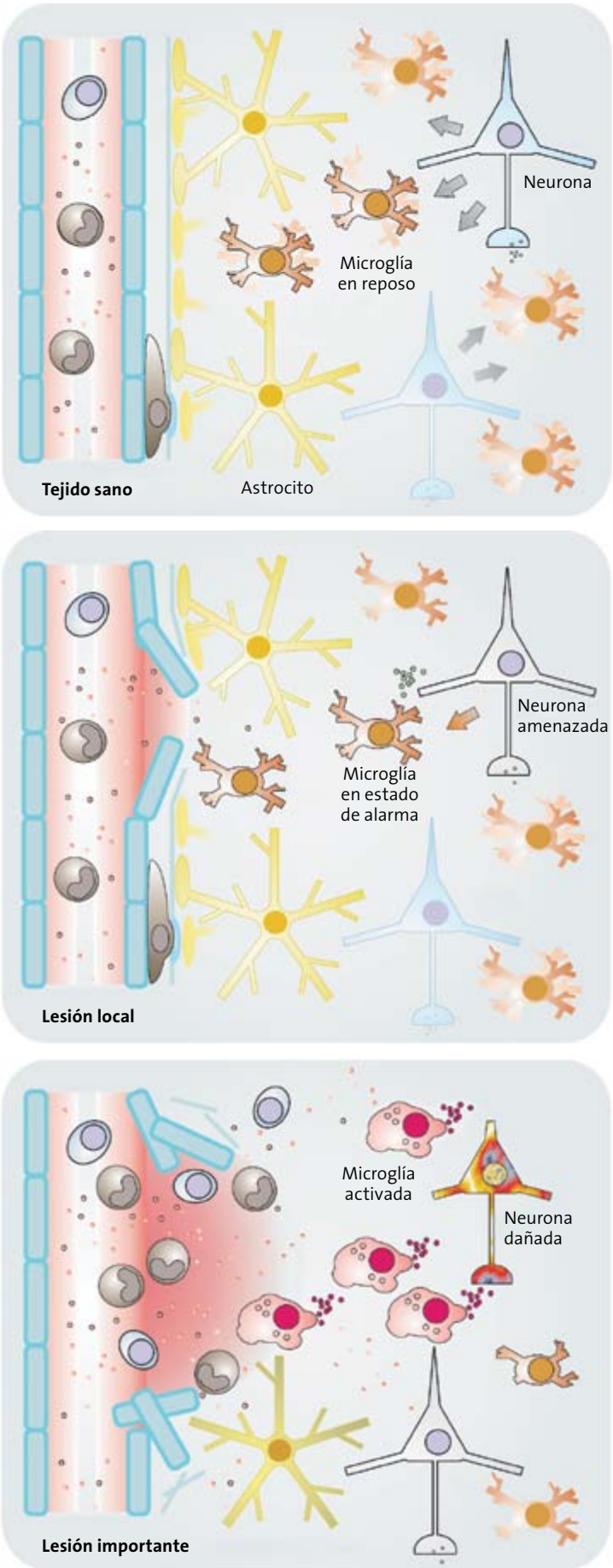
Cóctel de señales de alarma

Para su estudio, las células de microglía se obtienen de los tejidos de animales de laboratorio, se multiplican en placas de cultivo y se activan para la experimentación a través del contacto, por ejemplo, con componentes de la pared celular bac-

teriana. En nuestros grupos de trabajo de Berlín y Gotinga investigamos con dicha metodología las señales moleculares y los mecanismos celulares de la activación de la microglía, sobre todo en relación con enfermedades del sistema nervioso central. En esa circunstancia, un auténtico cóctel de señales actúa en la microglía. Sus componentes son bacterianos o víricos (proteínas, azúcares, grasas o ácidos nucleicos), además de materiales del propio cuerpo del sujeto, los cuales fluyen, por ejemplo, de células moribundas o que se transforman de manera característica al producirse un daño o lesión. Todos estos ingredientes actúan como una señal de alarma.

En casi todos los cambios patológicos del tejido cerebral puede encontrarse microglía activada. Dicha observación ha deparado a las células de marras cierta mala fama, pues gracias a su «licencia para matar» podrían ser responsables de la muerte neuronal masiva que acontece en numerosas enfermedades cerebrales, entre ellas, el alzhéimer o la enfermedad de Parkinson. Además, en el caso de infecciones (meningitis) o de patologías autoinmunitarias (esclerosis múltiple), la microglía ataca de forma indirecta la sensible arquitectura cerebral, atrayendo y estimulando a otras células inmunitarias.

No obstante, los recientes descubrimientos parecen desmentir la imagen negativa de la microglía. Los cambios patológicos son más achacables al fracaso que a la sobreactivación de la microglía. La creencia predominante hasta ahora de que el estado habitual de las células de la microglía es el reposo, y que se activan solo en caso de una gran amenaza, resulta cada vez más dudoso. De hecho, hoy por hoy todo indica que su tarea principal consiste en supervisar de manera permanente el entorno en busca de signos que indiquen cualquier tipo de amenaza o daño. Pequeñas incidencias, como pueden ser neuronas



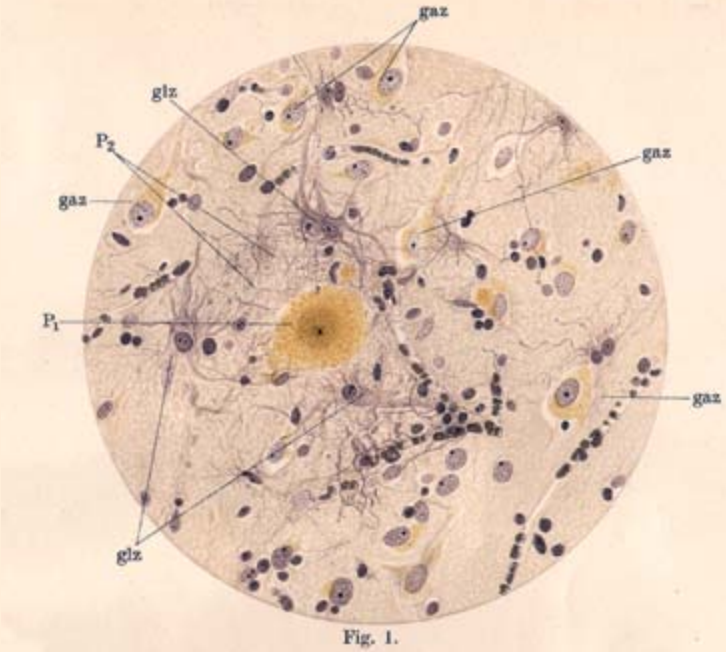
CORTESÍA DE UWE-KARSTEN HANISCH

DE AYUDANTES A ASESINAS

En el tejido cerebral sano, la microglía en reposo controla sin cesar su entorno (*arriba*). Es probable que recoja también información sobre el estado de actividad normal de las células vecinas, es decir, de las neuronas (*flechas grises, arriba a la derecha*). En caso de una lesión limitada en el espacio (una pequeña rotura vascular, por ejemplo) las células de la microglía reaccionan con rapidez a fin de minimizar los daños (*centro*). En trastornos masivos con amplias lesiones tisulares, la microglía emprende también acciones (*abajo*). En ocasiones, las respuestas que desencadena pueden producir muerte celular.

Un mal presagio: la microglía indica enfermedad

El neuropatólogo Carl Forman (1831-1892) describió en 1878 células con «forma ameboide», por tanto, microglía activada, en el cerebro de un paciente enfermo de esclerosis múltiple. Alois Alzheimer (1864-1915) observó en la demencia que llevaría su nombre células de glía activadas en el entorno de neuronas dañadas y de depósitos proteicos. Esta imagen, procedente de un trabajo de Alzheimer aparecido en 1911, muestra que el científico ya pensaba en una relación entre los cambios patológicos tisulares y la glía activada. Empero fue Pío del Río Hortega (1882-1945) quien descubriera más adelante que tales células presentes en el tejido enfermo procedían de la microglía inactiva.



DE: ZEITSCHRIFT FÜR DIE GESAMTE NEUROLOGIE UND PSYCHIATRIE — ORIGINALIEN, DIRIGIDO POR A. ALZHEIMER, R. GAUPP, M. LEWANDOWSKY Y K. WILMANNS, VOL 4, J. SPRINGER & J. A. BARTH, BERLÍN Y LEIPZIG, 1911.

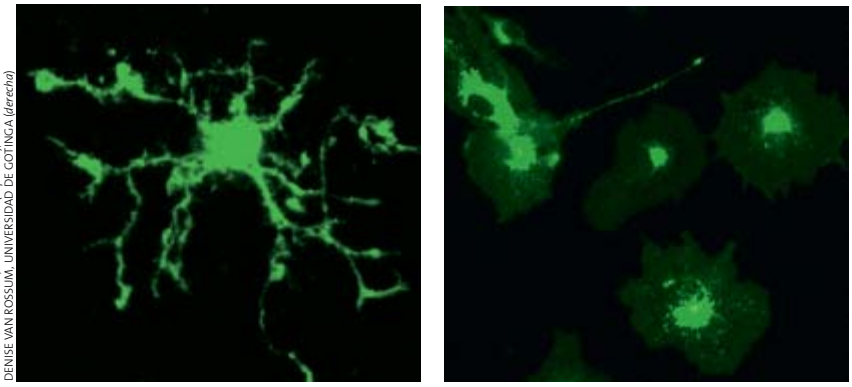
individuales muertas, las subsana la microglía, que en la práctica funciona igual que un eficiente y rápido equipo de mantenimiento. La labor que realiza resulta extremadamente útil, pues bajo circunstancias normales surgen continuamente daños menudos que requieren una solución.

La microglía ayuda a las neuronas amenazadas bien segregando neurotrofinas, unas proteínas que favorecen la supervivencia de las células neuronales, o bien impidiendo un exceso de excitación neuronal. Una parte importante de la actividad de la microglía es retirar los restos celulares, pues tales residuos podrían impedir una reparación o producir daños en los tejidos. De estas labores de mantenimiento, por lo general, ni nos percatamos. Solo los problemas de mayor importancia, como una infección bacteriana masiva, requieren medidas drásticas. En caso de necesidad, incluso se solicita ayuda externa del cerebro: las células de la microglía se transforman en una suerte de defensores belicosos, que solicitan apoyo complementario a través del sistema inmunitario.

Desde hace algunos años es posible estudiar la microglía en el tejido nervioso vivo sin lesionarlo: los investigadores observan desde el exterior y mediante microscopios específicos el cerebro de animales de laboratorio. En ratones modificados genéticamente se ha conseguido, mediante la introducción de un gen, que la microglía produzca una proteína fluorescente. Resultado: las células empiezan a brillar.

Axel Nimmerjahn, Frank Kirchhoff y Fritjof Helmchen observaron de esta manera en el Instituto Max Planck de Medicina Experimental de Gotinga, así como en el Instituto Max Planck de Investigación Médica en Heidelberg, la microglía en un cerebro vivo. Las secuencias de su filmación (que puede verse en la página web de *Science*: www.sciencemag.org/cgi/content/full/1110647/DC1) muestran células de microglía con sus prolongaciones en constante movimiento, como si estuviesen tanteando el terreno. Su cuerpo celular permanece en el mismo lugar, de manera que las uniones neuronales no sufren daño alguno. En unos pocos minutos, las células cambian su forma. La microglía necesita solo unas pocas horas para inspeccionar la totalidad del volumen cerebral.

CÉLULAS VERSÁTILES
Las células de la microglía «en reposo» poseen prolongaciones profusamente ramificadas (*izquierda*). A pesar de su descripción, son células muy activas: rebuscan sin pausa en el tejido circundante posibles anomalías. En caso de peligro grave (una infección bacteriana, por ejemplo), la microglía se activa, transformando su aspecto externo: se convierte en una suerte de ameba (*derecha*).



CLEMENS BOUCSEIN, MDC BERLÍN (*izquierda*); DENISE VAN ROSSUM, UNIVERSIDAD DE GÖTINGA (*derecha*)

Nivel rojo de alarma: inflamación cerebral

En caso de infecciones por virus o bacterias, todos los tejidos reaccionan con un proceso inflamatorio. El cerebro no es ninguna excepción. Se pone en marcha un paquete de medidas para contener el peligro con la mayor rapidez posible. Se segregan mediadores, se incrementa la presión arterial y las células inmunitarias emigran y se activan.

Tras rechazar la amenaza, deben repararse los daños en los tejidos de la forma más rápida y completa posible. El cerebro es aquí un caso especial: cuando se pierden las células nerviosas, no vuelven a crecer otras de manera automática. Se pueden, ciertamente, compensar hasta cierto punto las interrupciones del entramado neuronal mediante el establecimiento de nuevas conexiones, al igual que puede soslayarse un fallo en la red de conducción eléctrica debido a la caída de un poste de la luz. En el caso de lesiones amplias o progresivas resulta inevitable que surjan trastornos: parálisis, déficits sensoriales (pérdidas de visión o audición), pérdida de memoria o enturbiamiento de la consciencia.

De hecho, en muchas enfermedades del sistema nervioso, la inflamación es la culpable de los daños tisulares. Como inevitable consecuencia de la respuesta inmunitaria frente a las infecciones bacterianas o víricas, las propias armas corporales pueden alcanzar neuronas y células de la glía sanas. Por dicha razón, el cuerpo controla la reacción inmunitaria y el proceso inflamatorio del cerebro de forma estricta.

ATP neurotransmisor

Incluso la microglía en reposo inspecciona sin pausa su entorno, como se ha podido comprobar a través de la lesión de una zona bien delimitada del tejido cerebral sirviéndose de un impulso láser. Al cabo de unos minutos, estas células se mueven en dirección a la región lesionada. Al parecer, tal respuesta se desencadena a través del adenosín trifosfato (ATP), como descubrieron, entre otros, Drimitrios Davalos, de la facultad de medicina de la Universidad de Nueva York, y Sharon Haynes, de la Universidad de California en San Francisco, en 2005.

El ATP es el principal suministrador de energía en la célula. Resulta necesario para sintetizar proteínas y ADN, así como para transportar moléculas a través de la membrana, entre otras funciones. Además, el nucleótido ATP y sus productos de desecho actúan como sustancia señalizadora, de forma muy similar a los neurotransmisores: en caso de pequeñas lesiones tisulares, son segregados por los astrocitos adyacentes y se unen a receptores moleculares de la superficie de la microglía lo que desencadena una cascada de señales en el interior de la célula.

Es probable que la microglía reconozca otros muchos factores, hasta la fecha desconocidos. Entre estos quizá se encuentren neurotransmisores clásicos que transportan información entre las células nerviosas. En el Centro Max Delbrück de Medicina Molecular de Berlín investigamos los receptores de neurotransmisores que aparecen en la microglía. Entre ellos se encuentran los receptores de glutamato, el neurotransmisor estimulador más extendido, y los del inhibidor más frecuente, el GABA (ácido gamma-aminobutírico).

Los receptores parecen aportar a la microglía una visión compleja de la actividad de las neuronas vecinas, más que servirle de transmisión para las señales directas. De esta manera, las células microgliales pueden valorar un determinado nivel de neurotransmisores como señal de que «todo va bien»; el ataque, pues, no es necesario. Sin embargo, es probable que en el caso de la microglía en activo, los neurotransmisores regulen las acciones de ataque a fin de minimizar las consecuencias fatales para el tejido sano. La microglía se comunica, por tanto, con el sistema nervioso y con el sistema inmunitario: ejerce de intermediaria entre ambos mundos.

Uwe-Karsten Hanisch *es bioquímico y profesor de neurobiología experimental en la Universidad de Gotinga.*
Helmut Kettenmann *dirige el grupo de trabajo sobre neurociencia celular en el Centro Max Delbrück de Medicina Molecular de Berlín y es presidente de la Organización Central para la Investigación Cerebral Europea.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 49

Próximos retos

La investigación de las células microgliales se desarrolla en la actualidad con rapidez, apoyada en unos métodos de medición cada vez más refinados, así como en la manipulación y los modelos genéticos. A pesar de todo, los investigadores desconocen todavía cómo se produce en detalle la vigilancia permanente del estado tisular o cómo se comporta la microglía en distintos trastornos, como es el caso de la enfermedad de Alzheimer. ¿Qué provoca que las células se transformen de circunspectos inspectores en asesinos despiadados? ¿Cómo puede regularse ese proceso? ¿Se comunica la microglía por otras vías con los astrocitos y las neuronas? ¿Puede establecerse en la microglía una clasificación por tipos de células que desempeñan tareas distintas? Los recientes descubrimientos de David Hafler y su equipo, de la Escuela de Medicina de Boston, así parecen indicarlo.

Para saber más

Toll-like receptor stimulation enhances phagocytosis and intracellular killing of nonencapsulated and encapsulated *Streptococcus pneumoniae* by murine microglia. S. Ribes et al. en *Infection and Immunity*, vol. 78, n.º 2, págs. 865-871, febrero de 2010.

El ayer y hoy de los astrocitos

Santiago Ramón y Cajal desarrolló pioneras contribuciones en el estudio de la neuroglía. Las investigaciones actuales confirman sus hipótesis ahora centenarias

ALFONSO ARAQUE Y MARTA NAVARRETE

EN SÍNTESIS

Hipótesis confirmadas

1 La idea clásica de que las células gliales en general y los astrocitos en particular son meros elementos de soporte trófico está siendo desterrada.

2 Las técnicas experimentales actuales revelan la intervención activa de los astrocitos en el procesamiento, la transferencia y el almacenamiento de información en el cerebro.

3 Estos hallazgos corroboran muchas de las ideas que Santiago Ramón y Cajal expuso hace un siglo sobre la fisiología de la neuroglía.

Hace unos cien años que Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) publicó «Algo sobre la significación fisiológica de la neuroglía» (1897) y «Contribución al conocimiento de la neuroglía del cerebro humano» (1913), dos trabajos centrados en el estudio de las células de la glía. Como muchas de sus investigaciones, estas resultaron pioneras en el conocimiento del cerebro y su función en el organismo.

Transcurrido un siglo, la comunidad científica sigue citando las aportaciones de Cajal con asiduidad; las novedosas y avanzadas técnicas no hacen sino confirmar numerosas de las propuestas que desarrolló en torno a la neuroglía. Invitamos al lector a dar un paseo, de la mano de los descubrimientos de Cajal, por los conocimientos de ayer y de hoy acerca del significado funcional de la neuroglía.

Teoría del aislamiento

En 1899, Cajal ya se planteó en uno de sus trabajos la siguiente cuestión: «¿Qué significación funcional debemos otorgar a la neuroglía? Desgraciadamente, en el estado actual de la ciencia no es posible contestar a la importante pregunta más que mediante conjeturas más o menos racionales. En presencia de este problema, el fisiólogo se halla, por falta de métodos, totalmente desarmado». Estas palabras reflejan el estado incipiente de las investigaciones de la neuroglía en aquella época, circunstancia que no impidió a Cajal proponer ideas e hipótesis que, aunque prematuras, fueron acertadas.

A finales del siglo XIX, una de las ideas imperantes sobre la función glial se centraba en la *teoría de relleno*. Según esta, las células gliales servirían para dar consistencia al sistema nervioso rellenando los lugares no ocupados por las neuronas. Cajal discrepaba, ya en 1895, de esa simple noción que relegaba a la neuroglía a una función insignificante: «¿Qué van a sostener corpúsculos pequeñísimos, aislados, flexibles, delicadísimos, mucho más delicados y pequeños que las células nerviosas mismas?». Frente a ello propuso la *teoría del aislamiento*, es decir, los astrocitos podrían servir como elementos aisladores de las distintas neuronas.

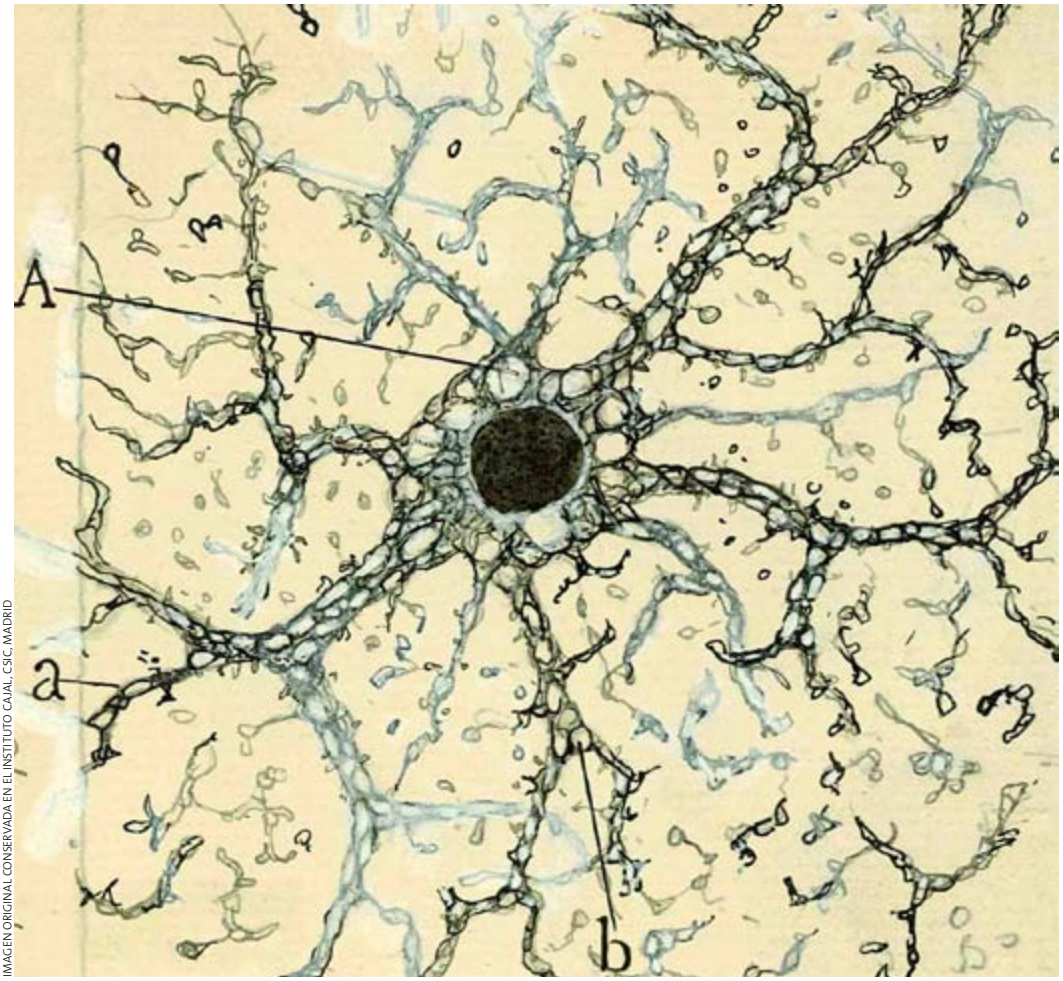


IMAGEN ORIGINAL CONSERVADA EN EL INSTITUTO CAJAL, CSIC, MADRID

CÉLULA NEURÓGLICA
Dibujo original de Santiago Ramón y Cajal que muestra una gruesa célula neuróglica de la capa de las pirámides del asta de Ammón de un hombre adulto. *A* señala las grandes vacuolas del soma; *a* y *b*, los huecos de las expansiones destinados a los gliosomas.

Aunque esa hipótesis no se ha visto confirmada por investigaciones posteriores, hay que tener en cuenta que el propio Cajal señaló ese mismo año: «No estimamos las hipótesis que acabamos de exponer como teorías exentas de reproche. Pero no por esto las hipótesis racionales, que tienen su punto de partida en algunos hechos conocidos, dejan de ser legítimas y hasta fecundas. Una hipótesis científica representa una dirección nueva, un camino que se traza a la observación y a la experimentación, el cual, si no conduce inmediatamente a la verdad, suscita siempre investigaciones y críticas que nos aproximan a ella».

En efecto, aun cuando su conjetura sobre el mecanismo de la función de los astrocitos se ha demostrado inexacta, su idea original sobre la participación activa de las células gliales en el funcionamiento del sistema nervioso se confirma cada vez más, a tenor de las investigaciones actuales.

Nuevas técnicas neurocientíficas

En torno a la década de los ochenta del siglo XX se produjo una revolución en la biología celular y las neurociencias fundamentada, sobre todo, en el desarrollo de nuevas y avanzadas herramientas, entre ellas, pinzamiento de membrana (*patch-clamp*, que permite el registro eléctrico de células individuales), imagen de fluorescencia (facilita la visualización de los niveles intracelulares de calcio mediante sondas fluorescentes sensibles a ese ion) o microscopía (tanto su versión confocal como multifotón permiten la observación celular y subcelular en muestras de tejido cerebral o animales in vivo). Gracias a estas técnicas, el fisiólogo posee poderosísimas armas para investigar la función de los astrocitos o astroglía.

Hasta ese momento, los astrocitos fueron considerados unas meras células de soporte trófico y estructural de las neuronas. La *teoría nutritiva*, propuesta originalmente por Camillo Emilio Golgi (1843-1926), quien recibiera el premio Nobel de Medicina en 1906 junto con Cajal, ha resistido el paso del tiempo: hoy se sabe que los astrocitos cumplen una función destacada en el soporte trófico neuronal, ya que proveen a las neuronas de las sustancias metabólicas y los elementos nu-

tritivos necesarios para su adecuado desarrollo y funcionamiento.

No obstante, en aquel entonces se entendía que la función de la astroglía no iba más allá de ese papel pasivo, por lo que no intervenía de forma directa en el funcionamiento del cerebro como órgano encargado de recibir y procesar información. Posiblemente, esta idea se apoyaba en la base eléctrica de la actividad cerebral (las neuronas utilizan señales eléctricas para transmitir la información); por el contrario, los astrocitos no son eléctricamente excitables. Otra diferencia entre ambos tipos de células reside en que las neuronas se hallan en contacto directo con el mundo exterior (reciben información de él a través de los órganos de los sentidos o de otras células nerviosas) y actúan sobre el entorno a través de su acción en glándulas y músculos. En cambio, los astrocitos se encuentran confinados al sistema nervioso central, sin comunicación directa con el exterior.

Las herramientas experimentales actuales han permitido averiguar que, lejos de tratarse de células pasivas, los astrocitos poseen una forma de excitabilidad basada en variaciones de los niveles de calcio intracelular, fenómeno que sirve de mecanismo de señalización celular, con importantes consecuencias en la fisiología del sistema nervioso.

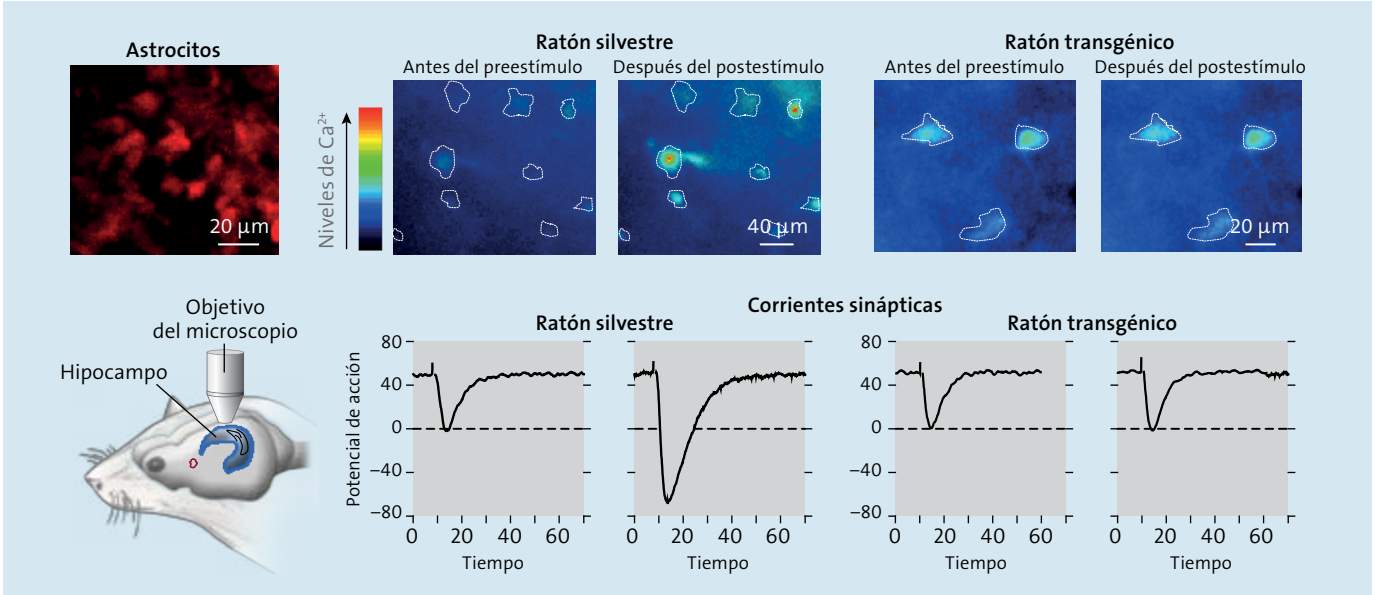
Conexión a tres bandas

Las variaciones de los niveles de calcio de los astrocitos ocurren de manera espontánea, pero también pueden ser desencadenadas por la actividad neuronal. Las células nerviosas se comunican entre sí en regiones de contacto especializadas (sinapsis). La transmisión sináptica constituye la forma fundamental de comunicación neuronal, donde las neuronas presinápticas liberan mensajeros químicos (neurotransmisores) que activan receptores en la membrana de las postsinápticas, modo en que se transmiten información entre ellas. Los astrocitos, por su parte, también presentan en su membrana receptores de esos neurotransmisores. Estos, al ser activados durante la transmisión sináptica, estimulan la señal de calcio astrocitario. Es decir, los astrocitos responden a la actividad neuronal, con lo que establecen una comunicación con las neuronas. Pero ¿cuáles son las consecuencias de esa señal de calcio?

«La neuroglía de la substancia gris vendría a constituir una vasta glándula endocrina intercalada entre las neuronas y plexos nerviosos, destinada quizás a elaborar hormonas asociadas a la actividad cerebral...», señaló Cajal en 1913. De nuevo, el uso de las avanzadas herramientas de biología celular ha venido a confirmar esta idea original y centenaria expresada por el pionero científico. Hoy sabemos que los astrocitos no solo responden a neurotransmisores, sino que, además, la señal de calcio que estos últimos provocan estimula la liberación de gliotransmisores (mensajeros químicos de la astroglía), tales como glutamato, ATP, TNFα, D-serina o adenosina, de idéntica naturaleza que los liberados por las neuronas. Los gliotransmisores pueden activar a su vez receptores en la

ASTROGLÍA IN VIVO

Los aumentos de calcio (Ca^{2+}) astrocitario por estímulo sensorial modulan la actividad sináptica. En nuestro ensayo in vivo estimulamos sensorialmente la cola del animal y observamos la respuesta del hipocampo en un ratón transgénico y en otro silvestre. Confirmamos que el primero (*derecha*) no presentaba incrementos de calcio en los astrocitos tras la estimulación sensorial; las corrientes sinápticas permanecieron igualmente inalteradas. En cambio, en el roedor silvestre (*izquierda*) sí apreciamos aumentos de calcio en astrocitos y un incremento en la transmisión sináptica, como refleja el gráfico.



membrana de las neuronas, lo que da lugar a la comunicación entre los astrocitos y las neuronas.

Diversos hallazgos recientes han demostrado que la liberación de gliotransmisores es capaz de regular y modular la excitabilidad eléctrica neuronal, así como la transmisión sináptica entre neuronas, lo que indica que los astrocitos se hallan involucrados en la transferencia de información intercelular que ocurre durante el funcionamiento cerebral. Más aún, la función de estas células gliales en el funcionamiento cerebral se está mostrando más relevante de lo que se había imaginado hasta ahora.

También en fecha reciente se ha comprobado que la señal de calcio de los astrocitos y la consiguiente liberación de gliotransmisores son responsables directos de que ocurran determinados fenómenos de plasticidad sináptica. Según nuestros hallazgos, durante una estimulación sensorial concreta, ciertas neuronas liberan el neurotransmisor acetilcolina, que activa los astrocitos del hipocampo (región cerebral implicada en la memoria y el aprendizaje), provocando el aumento de su calcio intracelular y la liberación del gliotransmisor glutamato. Las neuronas adyacentes detectan este transmisor químico, fenómeno que permite que se incremente de manera persistente la eficacia de la transmisión sináptica entre ellas.

En 2012 observamos en ratones transgénicos que no mostraban la señal de calcio en los astrocitos que los cambios sinápticos se hallaban comprometidos; es decir, que el aumento de calcio astrocitario resultaba fundamental para la liberación del transmisor glutamato y, por tanto, para la generación de plasticidad sináptica. Así demostramos por primera vez en animales en vivo que los astrocitos actúan como elementos activos en los procesos de señalización celular del sistema nervioso: junto con las neuronas son responsables del procesamiento y almacenamiento de la información en el encéfalo.

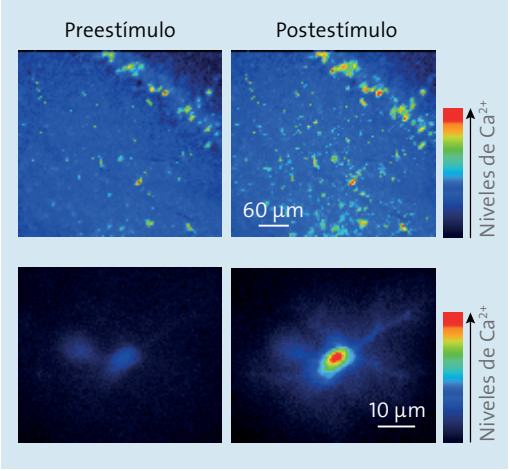
Fenómeno confirmado en humanos

La pregunta que surgía a continuación era si los fenómenos hallados en modelos animales ocurren, asimismo, en el cerebro humano. Con el fin de averiguarlo, contamos con la colaboración del grupo dirigido por Rafael García de Sola, del Hospital de la Princesa de Madrid, y con tejido cerebral procedente de biopsias de pacientes con epilepsia resistente a tratamientos farmacológicos. De igual manera que en los modelos animales, los astrocitos humanos presentan excitabilidad celular basada en las variaciones de calcio intracelular, responden a los neurotransmisores y liberan gliotransmisores que influyen a su vez en la actividad neuronal. Estos resultados revelan la existencia de comunicación bidireccional entre astrocitos y neuronas en el tejido cerebral humano. Asimismo, sugieren que los astrocitos son elementos celulares importantes en el funcionamiento cerebral humano.

Estos descubrimientos han llevado a establecer un nuevo concepto en la fisiología sináptica: la sinapsis tripartita. Según esta, tres elementos conforman la sinapsis a nivel funcional, a saber, la terminal neuronal presináptica y la postsináptica, más el astrocito adyacente. Este concepto implica asimismo que la astroglía interviene de forma activa y directa en la transferencia y el almacenamiento de la información. Así pues, la actividad cerebral resulta de la coordinada entre astrocitos y neuronas.

En concordancia con Cajal

Retomando el hilo de la historia, nuestros descubrimientos concuerdan con las ideas originales que expuso Ramón y Cajal en 1897. Aunque el reconocido científico español se basó en datos puramente morfológicos, los interpretó con extrema agudeza: «Ciertos focos grises, ricos en plexos de expansiones dendríticas y de arborizaciones nerviosas, contienen muchas fibrillas de neuroglía y, al revés, ciertos focos pobres en dichos apéndices, son asimismo escasos en corpúsculos de Deiters o neuróglicos [astrocitos]». Cajal continuaba en su acertado discurso: «La neuroglía abunda donde



EN LOS HUMANOS
Los astrocitos del tejido cerebral humano responden con aumentos de calcio a la actividad sináptica, de manera que liberan gliotransmisores que generan corrientes en las neuronas. Arriba se observan los aumentos de Ca^{2+} astrocitarios en el hipocampo después de la aplicación local de neurotransmisor. Abajo se aprecia el aumento de Ca^{2+} de un solo astrocito por actividad sináptica.

EN BREVE

El encéfalo humano y el del resto de los animales vertebrados está formado por dos grandes tipos celulares: las *neuronas* y la *neuroglía*; esta a su vez se divide en subgrupos: oligodendrocitos, células de Schwann, microglía y astroglía. Este último subtipo glial es el más abundante en el sistema nervioso central.

las conexiones intercelulares son numerosas y complicadas, y no por el hecho de existir contactos, sino con la mira de reglarlos y dirigirlos de manera que cada expansión protoplásmica solo se ponga en relación íntima con un grupo especial de ramificaciones nerviosas terminales.»

En efecto, de acuerdo con el concepto de la sinapsis tripartita, los astrocitos regulan y dirigen las conexiones intercelulares, de manera que modulan la transmisión sináptica y se involucran de forma activa en la plasticidad sináptica.

Además de estar asociados con las sinapsis, los astrocitos se hallan en íntimo contacto con los capilares cerebrales a través de unas prolongaciones celulares denominadas aparato chupador o pedículo perivascular. En 1895, Cajal indicaba: «El objeto de tales elementos es suscitar, por contracción de los referidos apéndices, dilataciones locales de los vasos, y, por ende, congestiones fisiológicas ligadas a la mayor o menor intensidad de los procesos psíquicos». Una vez más, los estudios recientes encaminados a dilucidar los mecanismos celulares involucrados en el control del flujo sanguíneo en los capilares cerebrales corroboran la relevante función de los astrocitos en la hiperemia funcional, es decir, en el aumento local de flujo sanguíneo que se produce durante la actividad neuronal. Ese incremento permite un mayor aporte de oxígeno y nutrientes en las regiones cerebrales que se hallan activas y que, por tanto, presentan mayores demandas energéticas.

Se ha demostrado que el aumento selectivo de los niveles de calcio en astrocitos que generan los neurotransmisores liberados durante la actividad sináptica estimula la liberación de gliotransmisores y substancias vasoactivas. Estas últimas regulan localmente la dilatación de los capilares cerebrales, tal y como había propuesto Cajal.

«La corteza cerebral humana discrepa de la de los animales no solo por la cantidad enorme de células de tipo glandular [astrocitos] que contiene, sino por la pequeñez de estas y la riqueza del plexo gliomatoso intersticial», señaló también respecto a los astrocitos humanos. El grupo de Maikeen Nedergaard, de la Universidad de Rochester en Estados Unidos, ha descubierto mediante técnicas de alta resolución (microscopía de fluorescencia y de dos fotones) que el cerebro humano presenta una astroglía más compleja, en cuanto a tamaño y expansión, que otros animales. Más aún, a lo largo de la escala filogenética existe, junto al crecimiento en el número de neuronas, un incremento notable de la proporción de células gliales en el sistema nervioso. En el ser humano se estima que está proporción alcanza alrededor de diez veces más astrocitos que neuronas. En comparación con otros animales (roedores, mamíferos acuáticos o primates, entre ellos), la mayor cantidad relativa de este subtipo de células gliales se da en nuestro cerebro [*véase* «Sinapsis tripartita», por G. Perea y A. Araque, *en este mismo número*].

Durante la evolución, el volumen del encéfalo humano se expandió alrededor de un 300 por cien-

SINAPSIS TRIPARTITA
A la izquierda, dibujo original de Santiago Ramón y Cajal (1899): «Neuroglía de la capa de las pirámides y estrato radiado del asta de Amón. Hombre adulto autopsiado tres horas después de la muerte. Cloruro de oro».
A la derecha, esquema de la sinapsis tripartita, donde, además del flujo de información entre los elementos neuronales, existe un flujo de información bidireccional entre los elementos neuronales y el astrocito adyacente.

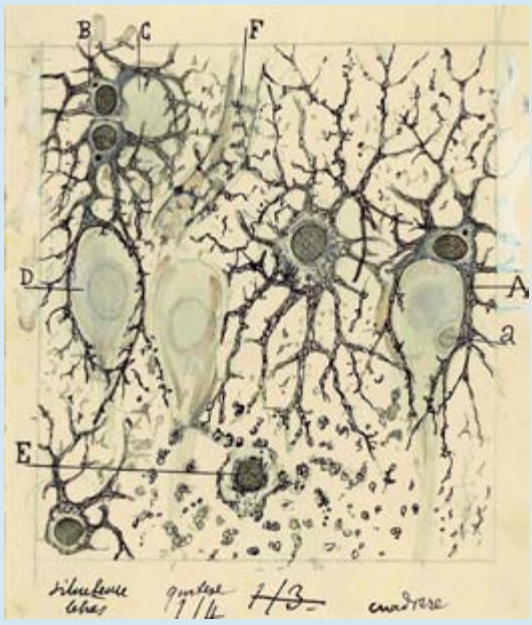
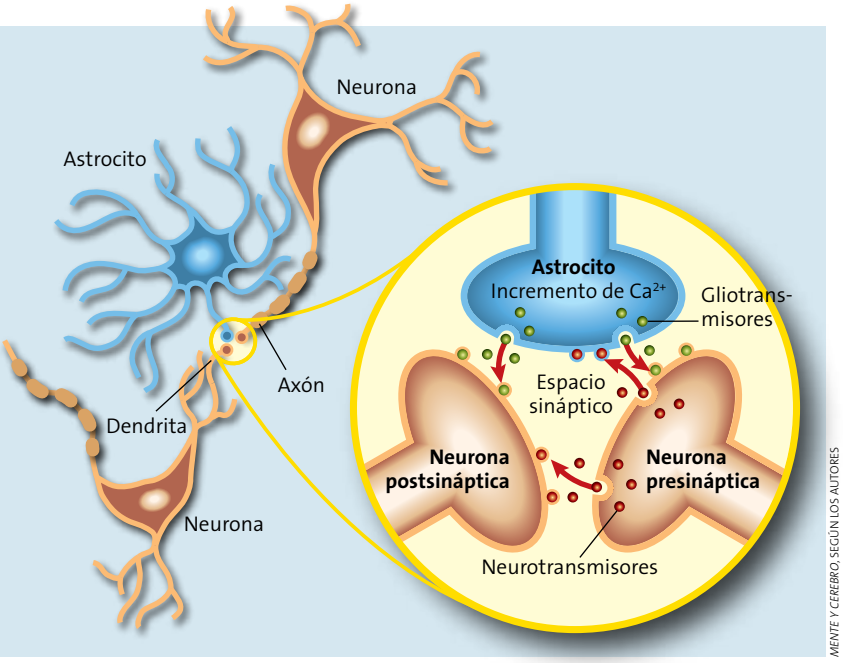


IMAGEN ORIGINAL CONSERVADA EN EL INSTITUTO CAJAL, CSIC, MADRID



MENTE Y CEREBRO, SEGÚN LOS AUTORES

Dilatación de los capilares cerebrales

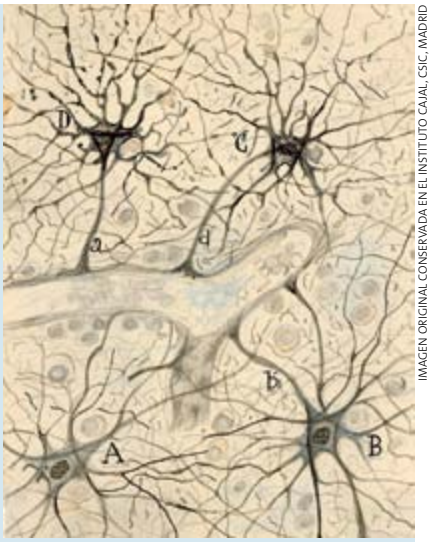
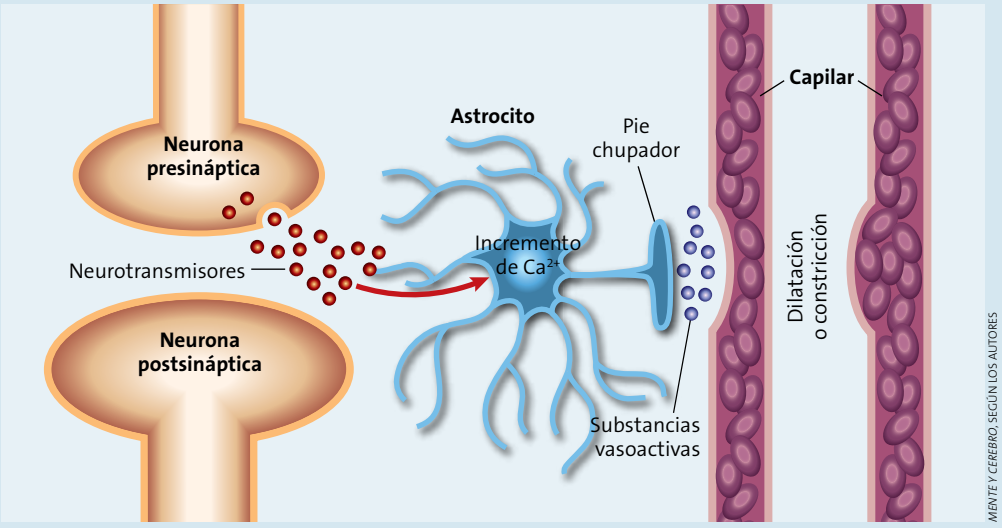


IMAGEN ORIGINAL CONSERVADA EN EL INSTITUTO CAJAL, CSIC, MADRID

En 1913, Santiago Ramón y Cajal apuntaba: «Todo astrocito de la substancia blanca o gris está provisto de un aparato chupador o pedículo perivascular. [...] El aparato chupador constituye no solo una disposición constante de los astrocitos de la substancia blanca, sino uno de los factores neuróglicos más importantes de los centros. Semejante generalidad, junto con el hecho de que en los animales de pequeña talla (conejos, cobayas, etcétera) y en los que están en curso de evolución (perros y gatos de pocos días), el órgano chupador constituye la más espesa, y a veces la única expansión perceptible y bien coloreable del astrocito, denotan que el susodicho apéndice debe desempeñar un cometido fisiológico de primer orden». El dibujo de Cajal (*arriba*) exhibe a unos astrocitos en contacto con un capilar. El esquema actual muestra, tal como se ha comprobado años después, que la actividad sináptica estimula a los astrocitos, los cuales liberan substancias vasoactivas que, a su vez, regulan la microcirculación cerebral.



MENTE Y CEREBRO, SEGÚN LOS AUTORES

to con respecto a sus primates ancestrales, en tanto que el número de neuronas tan solo aumentó un 25 por ciento. Ello lleva a pensar que la gran diferencia entre ambos cerebros no solo se debe a un incremento en el desarrollo del neuropilo neuronal, sino también al aumento del número y la complejidad de los astrocitos. Quizá parte de lo que nos hace humanos resida precisamente en ellos.

«El prejuicio de que las fibrillas neuróglicas son a las células nerviosas lo que los haces colágenos del tejido conectivo a los corpúsculos musculares o glandulares, es decir, una trama pasiva de mero relleno y de sostén (y cuando más, una ganga destinada a embeberse en jugos nutritivos), constituye sin duda el principal obstáculo que el observador necesita remover para formarse un concepto racional de la actividad de los corpúsculos neuróglicos» (Cajal, 1899).

Armados ahora con técnicas más avanzadas y métodos novedosos, empezamos a desentrañar el relevante papel de los astrocitos en el funcionamiento del cerebro, un protagonismo ya sospechado por Santiago Ramón y Cajal hace un siglo.

Alfonso Araque *es profesor de investigación en el Instituto Cajal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).* ***Marta Navarrete*** *es doctora por la Universidad Autónoma de Madrid y miembro del grupo que dirige Araque.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 60

Para saber más

Algunas conjeturas sobre el mecanismo anatómico de la ideación, asociación y atención. S. Ramón y Cajal. Imprenta y Librería de Nicolás Moya, págs. 3-14, 1895.

Algo sobre la significación fisiológica de la neuroglía. S. Ramón y Cajal en *Revista Trimestral Micrográfica*, vol. 1, págs. 3-47, 1897.

Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados. S. Ramón y Cajal. Imprenta y Librería de Nicolás Moya, tomo I, págs. 174-195, 1899.

Contribución al conocimiento de la neuroglía del cerebro humano. S. Ramón y Cajal en *Trabajos del Laboratorio de Investigaciones Biológicas de la Universidad de Madrid*, vol. XI, págs. 255-315, 1913.

Astrocytic complexity distinguishes the human brain. N. A. Oberheim, X. Wang, S. Goldman y M. Nedergaard en *Trends in Neurosciences*, vol. 29, págs. 547-553, octubre de 2006.

Astrocytes mediate in vivo cholinergic-induced synaptic plasticity. M. Navarrete, G. Perea, D. Fernández de Sevilla, M. Gómez-Gonzalo, A. Núñez, E. D. Martín y A. Araque en *PLoS Biology*, n.º 10, pág. e1001259, 2012.

Astrocyte calcium signal and gliotransmission in human brain tissue. M. Navarrete, G. Perea, L. Maglio, J. Pastor, R. García de Sola y A. Araque en *Cerebral Cortex*, vol. 23, págs. 1240-1246, mayo de 2012.

En nuestro archivo

El punto de partida de la obra neurohistológica de Cajal. J. M. López Piñero en *MyC* n.º 1, 2002.

Células gliales

Cada vez se conoce mejor el importante papel que las células gliales ejercen en el complejo entramado nervioso. Además de modular la función de las neuronas, pueden decretar su supervivencia o muerte

BERNARDO CASTELLANO LÓPEZ Y BERTA GONZÁLEZ DE MINGO

EN SÍNTESIS

Componente clave

1 Las células de la neuroglía pueden controlar la supervivencia de las neuronas, pero también ejercen una función clave en las enfermedades neurológicas.

2 No todas las células de la glía son iguales. En razón de su morfología, localización y función se distinguen varios tipos, que a su vez se dividen en subtipos.

3 Averiguar los mecanismos celulares implicados en la activación de astrocitos y microglía resulta imprescindible para establecer estrategias contra la degeneración cerebral patológica.

El sistema nervioso consta de neuronas y células gliales o células de glía. Desde el punto de vista fisiológico, corresponden a las neuronas las funciones principales: integran, procesan y transmiten los impulsos nerviosos, que son la base de sensaciones, pensamiento y memoria.

Pero no podemos hablar del sistema nervioso sin mencionar las células gliales. Cuantos intentos se han realizado de mantener neuronas aisladas en placas de cultivo han fracasado: mueren a los pocos días de su instalación *in vitro*, a menos que se añada al medio de cultivo un extracto procedente de células gliales. Esta exigencia nos indica hasta qué punto importan esas células minúsculas. Se sabe que, en el cerebro, las células de glía pueden controlar la muerte o supervivencia de las neuronas; también cumplen una función clave en el desarrollo de diversas neuropatologías.

¿Qué son las células gliales? ¿Dónde se alojan? ¿Cuántas hay? ¿Cuál es su relación con las neuronas? ¿Qué función desempeñan en el sistema nervioso? ¿Dónde reside su poder de controlar que las neuronas maduren, se desarrollen y ejerzan su tarea? ¿En qué circunstancias pueden inducir la muerte de las neuronas? Estas y otras son las preguntas que a lo largo de los últimos 20 años algunos laboratorios han tratado de contestar, una vez reconocido que las células en cuestión no se limitaban a constituir elementos de relleno, con una función estructural de mera ocupación de los intersticios entre neuronas. A ese viejo planteamiento responde el nombre que recibieron a principios del siglo pasado, cuando se demostró su existencia: *nerve glue*, pegamento nervioso.

Desde diferentes aproximaciones experimentales nos vamos ahora percatando de que las células gliales desempeñan tareas cruciales: controlan el establecimiento de las sinapsis, es decir, de los contactos específicos neurona-neurona, a través de los cuales se propagan los impulsos nerviosos; intervienen en el metabolismo de neurotransmisores, moléculas liberadas por las neuronas en los contactos sinápticos; regulan los procesos inmunitarios en el tejido cerebral, e incluso determinan, mediante la producción y secreción de diferentes moléculas, el estado fisiológico de las neuronas.

A través de la síntesis de ciertas moléculas, las células gliales pueden promover y desencadenar mecanismos de muerte celular programada (apoptosis) en algunas poblaciones neuronales. Mediante la producción de otras moléculas, pue-

TODAS LAS IMÁGENES SON CORTESÍA DE BERNARDO CASTELLANO LOPEZ Y BERTA GONZALEZ DE MINGO

LÍQUIDO BAJO CONTROL
Superficie de los ependimocitos observada en el microscopio electrónico de barrido. Los penachos pilosos que se aprecian son los cilios, estructuras que utilizan estas células para mantener en movimiento el líquido cefalorraquídeo.

den favorecer la resistencia de las neuronas frente a circunstancias adversas.

Por cada neurona, existen 10 células gliales. Aproximadamente, el 50 por ciento del volumen del entramado nervioso corresponde a cuerpos celulares y ramas de las células gliales. Pero no todas las células de glía son iguales. En razón de su morfología, localización y función se distinguen varios tipos. Si nos restringimos al sistema nervioso central (cerebro, cerebelo y médula espinal), hablaremos de ependimocitos, oligodendrocitos, astrocitos y células de microglía. Cada uno de estos tipos se divide, a su vez, en varios subtipos.

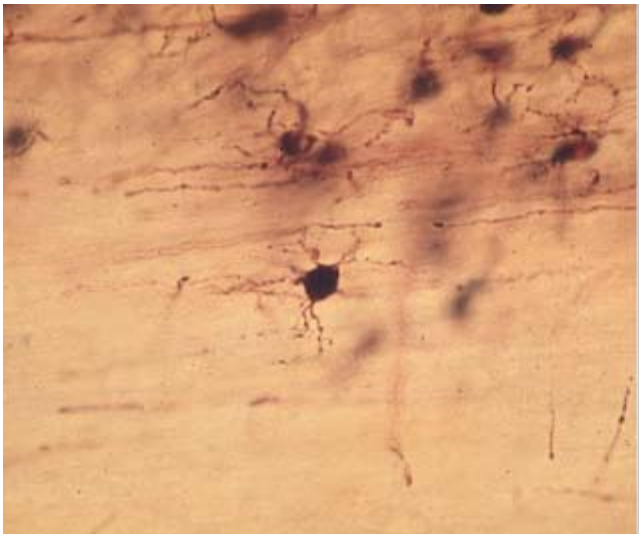
Ependimocitos

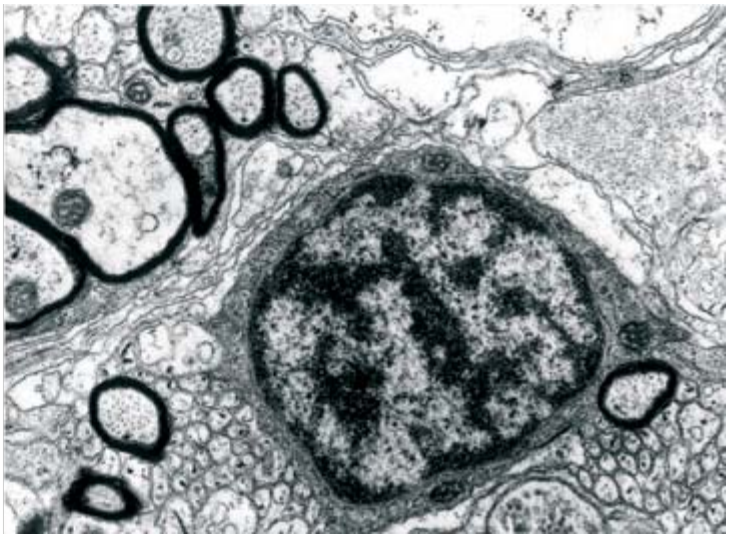
Los ependimocitos recubren las cavidades del cerebro y médula espinal. Estas células gliales controlan la composición del líquido cefalorraquídeo que llena los ventrículos cerebrales y el canal de la médula espinal. Actúan como una barrera entre dicho canal y el tejido nervioso; permite el paso de unas moléculas y restringe el de otras.

Los ependimocitos protegen también las neuronas mediante la degradación de péptidos neuroactivos presentes en el líquido cefalorraquídeo y cuya concentración podría afectar a la función neuronal. Por otra parte, esas células de glía intervienen en el secuestro de metales pesados, que pueden causar un daño oxidativo al sistema nervioso.

Oligodendrocitos

Compete a los oligodendrocitos fabricar la mielina, vaina membranosa que envuelve al axón, o eje por donde circula el impulso nervioso de una neurona hasta otra. La mielina posibilita la transmisión a gran velocidad del impulso nervioso. En el sistema periférico de los vertebrados,





FABRICANTES DE MIELINA
Los oligodendrocitos que, entre otras funciones, producen la vaina de mielina que cubre los axones, son células con escasas ramificaciones muy cortas (*izquierda*). A la derecha, microfotografía de un oligodendrocito, obtenida con un microscopio electrónico de transmisión.

las células de Schwann constituyen los componentes homólogos a los oligodendrocitos, pues forman la mielina de los axones que llegan hasta los músculos. La presencia de mielina permite que el impulso nervioso que se genera en el cerebro se transmita hasta los músculos que controlan el movimiento del pie en un intervalo de tiempo ínfimo, viajando a una velocidad superior a los 300 kilómetros por hora.

Los daños producidos por infecciones víricas o por compresión mecánica pueden ocasionar una grave desmielinización, que se traduce en disfunciones importantes del sistema nervioso. Ese mismo efecto puede inducirse con la respuesta del sistema inmunitario en las enfermedades alérgicas o inflamatorias; se observa, por ejemplo, en la esclerosis múltiple.

Aunque los oligodendrocitos tratan de remielinizar los axones desmielinizados, no siempre lo consiguen. A la larga, estos axones pueden degenerar y la conexión entre las neuronas, perderse. No parece fácil regenerar los circuitos del sistema nervioso central dañados, por una clara razón: los oligodendrocitos fabrican moléculas inhibidoras

EN ABUNDANCIA
Con una tinción selectiva de astrocitos podemos apreciar la ingente cantidad de estas células y su morfología ramificada.

Pío del Río Hortega, descubridor de los oligodendrocitos y las células de microglía

Hacia finales del siglo XIX y en preparaciones histológicas de cerebro obtenidas con la técnica de impregnación metálica, algunos observaron, con las neuronas de rigor, células carentes de axón. Se las llamó neuroglía. A principios del siglo pasado, Santiago Ramón y Cajal, aplicó la técnica del oro sublimado por él desarrollada y tiñó y diferenció una población de células con «forma de araña»; las denominó «astrocitos».

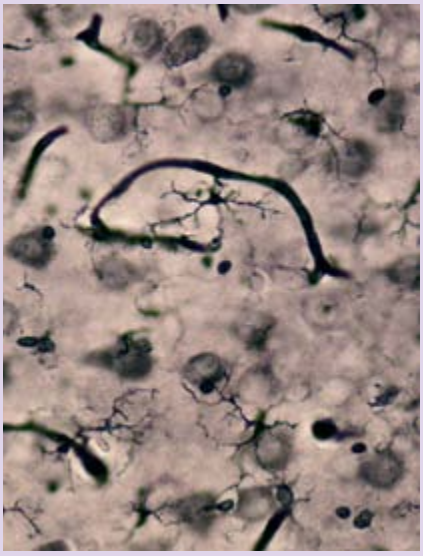
Vio Cajal que, además de neuronas y de astrocitos, el tejido nervioso estaba constituido por un tercer tipo de células, «el tercer elemento». Pío del Río Hortega descubriría que las células del «tercer elemento» cajaliano constituían, en realidad, un conjunto heterogéneo de dos estirpes celulares diferentes.

«Los magistrales estudios de Cajal sobre la neuroglía condujéronle a la demostración de que además de los tipos neuróglicos conocidos de antiguo, existía en los centros nerviosos un género especial de corpúsculos intersticiales, cuyos caracteres diferían absolutamente de la neuroglía protoplasmática y fibrosa. Cajal dio a esa variedad de células el nombre de tercer elemento, definiéndole como corpúsculo pequeño, adendrítico, quizá de origen mesodérmico y tan extraño a las neuronas como a la glía...

Mas, investigaciones nuestras, efectuadas con técnica original, persuadiéronnos pronto de que dicho tercer elemento estaba realmente integrado por dos especies de células sin parentesco alguno morfológico, histogénico y funcional, a las que describimos con los nombres de microglía y oligodendroglía, respectivamente.» Con estas palabras el propio Río Hortega resumía, en 1924, una de sus más brillantes aportaciones realizadas a lo largo de los cinco años precedentes: el descubrimiento y caracterización de dos estirpes gliales, a saber, la microglía y la oligodendroglía.

En su libro de memorias (*El maestro y yo*), Río Hortega relata su observación de la microglía merced a la aplicación de la técnica del carbonato de plata amoniacal, método que durante más de 60 años fue el único disponible para estudiar ese tipo de célula glial:

«[...] El carbonato de plata seguía prometiendo mucho pero no hacía efectivas sus promesas. Los misteriosos "corpúsculos apolares" habían dejado de serlo en mis preparaciones, pero estas, aunque convincentes para mí, no eran tan demostrativas como yo quisiera. Multiplicaba los ensayos variando incesantemente la técnica, pero los efectos no mejoraban. Una serie de sorpresas me estaban reservadas. Estudiando las reacciones inflamatorias producidas en los centros nerviosos por el nucleinato de sosa vi, con singular precisión, cómo se formaban corpúsculos redondeados y alargados en virtud de cambios morfológicos graduales de pequeñas células ramificadas posiblemente en relación con el tercer elemento de Cajal. ¿Intervendría este en la formación de las células en bastoncito y de los cuerpos granuloadiposos de tan discutido origen y cuyo conocimiento intrigaba tanto a Achúcarro? He aquí otra hipótesis que me amarraba, como una obsesión, a los corpúsculos apolares. Poco tiempo transcurrió hasta que se me presentaron las cosas con claridad meridiana. Al proponerme acelerar la fijación y el endurecimiento del tejido nervioso por medio del calor, a fin de obtener precozmente coloraciones neuróglicas, hallé con júbilo, mas sin sorpresa, lo que venía presintiendo. Allí estaban las pequeñas células del tercer elemento con sus sutiles brazos protoplásmicos. Era ya evidente: no existían los supuestos corpúsculos apolares. Se me habían revelado enteramente las células que yo había imaginado. Después de una gestación cerebral de algunos meses, nacían con sus formas delicadas, pero al recrearme emocionado en sus perfiles no discernía detalle que me fuera totalmente desconocido. Todo había pasado ya ante mis ojos en fragmentos, un cuerpo celular mutilado, un brazo amputado y hecho pedazos, que yo había reunido subjetivamente haciendo una recomposición ideal del tercer elemento muy semejante a la que acababa de surgir en completa integridad. No me sorprendió, pues, encontrarla, pero sí la gracia y belleza de los finísimos trazos celulares.»



LA DEMOSTRACIÓN
Pío del Río Hortega (*izquierda*) con su microscopio. A la derecha, células de microglía teñidas con la técnica del carbonato de plata amoniacal.

Red de estudio sobre las células gliales

La relevancia que han ido adquiriendo las células gliales en el área de la neurociencia en los últimos años se ha materializado en la creación de la Red Glial Española (RGE). Agrupa a más de una veintena de laboratorios españoles. Un primer fruto de esa labor se ha plasmado en la publicación de un libro monográfico sobre las células gliales titulado *Understanding glial cells*, al que siguió *Glial cell function*.

del crecimiento axónico. Pese a lo cual, se está investigando la posibilidad de introducir precursores de oligodendrocitos en las zonas desmielinizadas a fin de estimular la regeneración axónica y la remielinización.

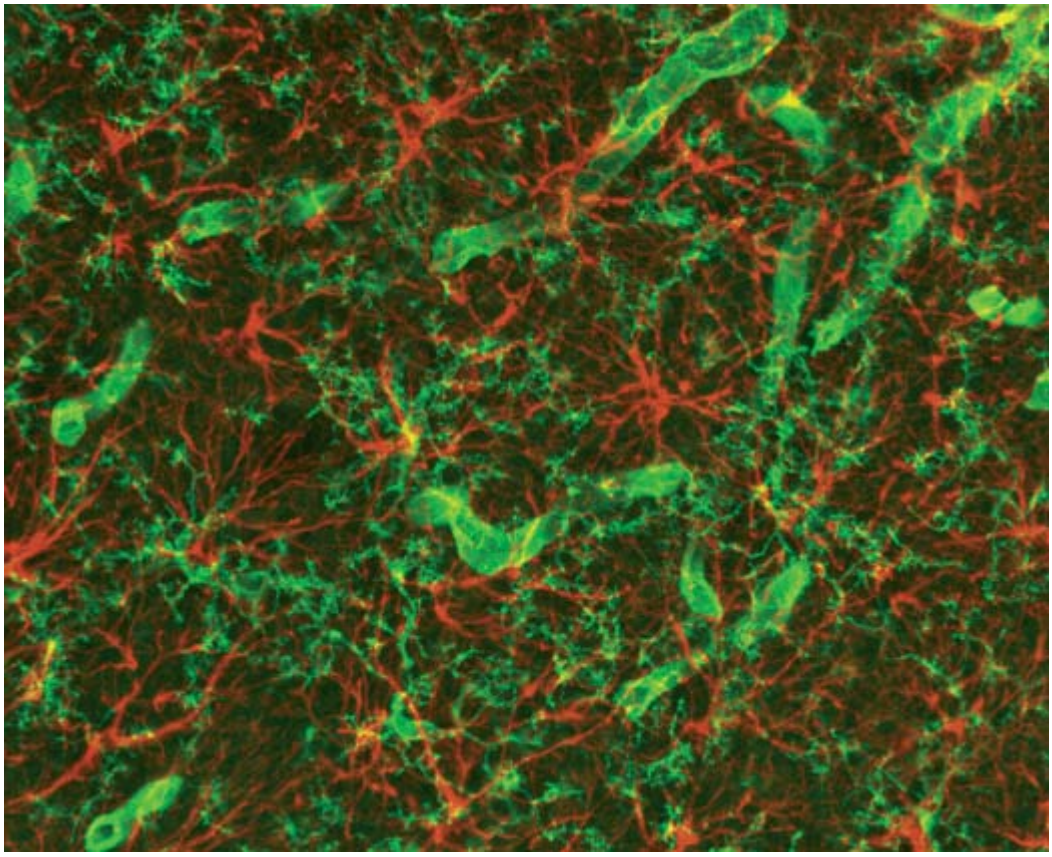
Se sabe que los oligodendrocitos jóvenes y sus células precursoras constituyen la fuente de factores de crecimiento nervioso. Estas proteínas promueven el desarrollo de los axones. La estimulación local del crecimiento axónico mediada por oligodendrocitos inmaduros podría, pues, resultar decisiva para guiar los axones hacia sus objetivos. No sería descabellado pensar que, en un futuro no muy lejano, se dispusiera de técnicas de trasplante cerebral combinadas que introdujeran precursores neuronales y precursores de oligodendrocitos para así posibilitar una terapia efectiva de reinervación y remielinización de circuitos deteriorados.

La integridad del sistema nervioso puede resentirse por causas muy dispares: desde una lesión traumática hasta la falta de oxígeno (proceso hipóxico), pasando por la escasez de riego sanguíneo (proceso isquémico) o una grave patología neurológica. La isquemia acostumbra a asociarse al accidente cerebrovascular. Ejemplos arquetípicos de patologías neurológicas son la enfermedad de Alzheimer, el párkinson o la corea de Huntington. La agresión resultante contra la integridad del sistema nervioso puede traducirse en la muerte de una importante población de neuronas.

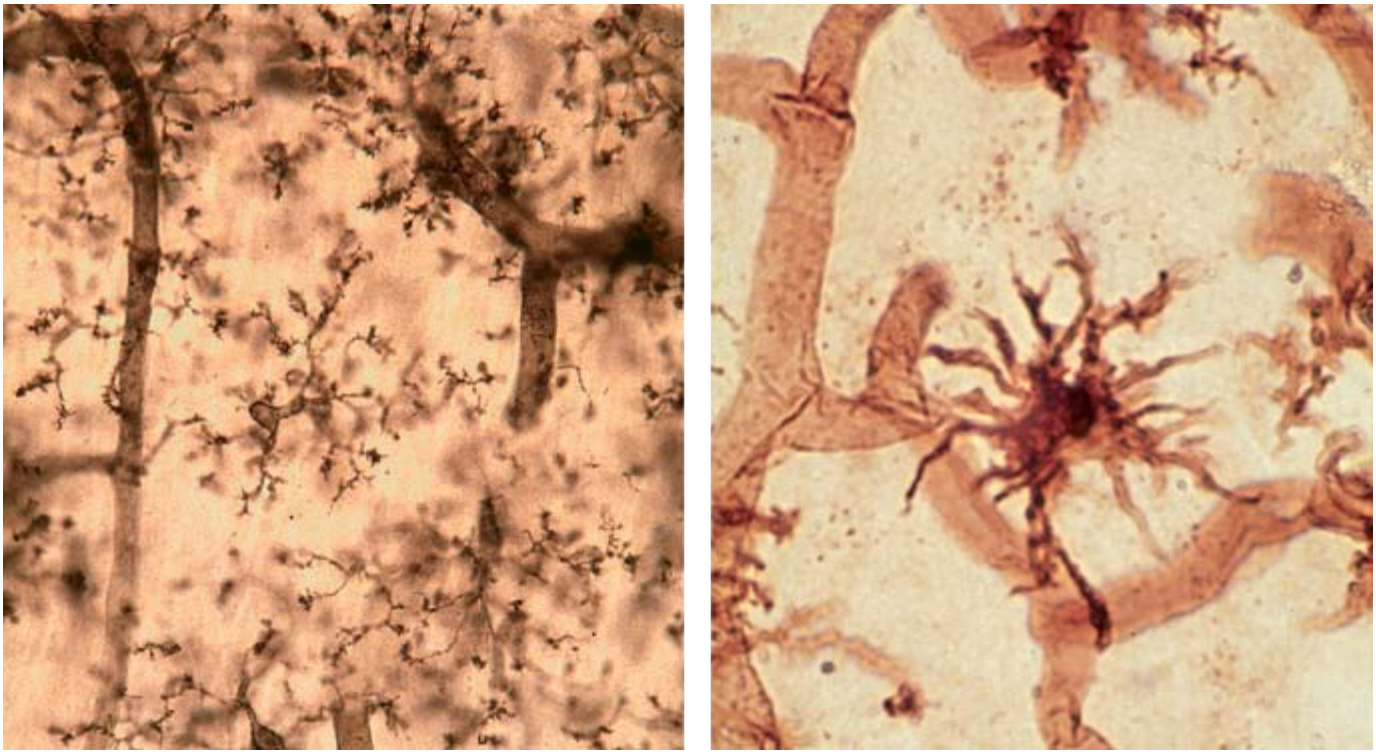
A esa muerte neuronal inicial puede seguir una degeneración nerviosa secundaria de neuronas, cercanas o incluso alojadas en otras áreas cerebrales, aunque conectadas con el área cerebral donde se produce la degeneración primaria. La extensión del daño neuronal puede ir expandiéndose de una región del cerebro a otra. La progresión parece depender del grado de activación de las células gliales que vienen a continuación.

Astrocitos y células de microglía

Estos dos tipos de células gliales han recabado la atención de los investigadores en los últimos años. Astrocitos y microglía reaccionan prestos cuando el sistema nervioso sufre algún tipo de perturbación. De forma coordinada, activan una serie de mecanismos moleculares que ponen en marcha algunos genes que, en estado normal, no se expresan o lo hacen en baja proporción. En cuanto esas células reciben el estímulo de alerta, puede iniciarse un proceso inflamatorio, una respuesta



ESPACIO TUPIDO
Astrocitos y células de microglía cubren con sus ramas el espacio existente en el tejido nervioso. En este caso se han teñido ambas poblaciones con una técnica inmunofluorescente. Los astrocitos aparecen en color rojo; las células de microglía, en verde; en este último color aparecen también los capilares, que se delatan por su forma de tubos alargados.



EN REPOSO Y ACTIVA
Las células de microglía, muy versátiles, cambian de forma cuando se activan. A la izquierda se ofrece una célula de microglía en condiciones de reposo en un cerebro sano; a la derecha, una célula de microglía reactiva con un aspecto «atemorizante».

inmunitaria o un proceso regenerativo, según sea el estímulo desencadenante. Ello no quiere decir que las células permanezcan inertes en condiciones normales; antes bien, los astrocitos y la microglía desempeñan una función importante en la fisiología del sistema nervioso.

Los astrocitos, o células estrelladas, presentan numerosas ramificaciones que envuelven a las neuronas y a los vasos sanguíneos que circulan por el entramado nervioso. Intervienen en el control del *p*H del medio extracelular y en la concentración del ion potasio y otros, una función clave para la transmisión de los impulsos nerviosos.

Participan también los astrocitos en la degradación del amoníaco, el dióxido de carbono y otros productos del metabolismo neuronal. Colaboran en la recaptación y metabolismo de algunos neurotransmisores liberados por las neuronas en las sinapsis; con ello, los astrocitos protegen a las neuronas del efecto pernicioso que podrían ocasionarles el glutamato o el aspartato, neurotransmisores excitadores que, si no se eliminaran, provocarían un estado permanente de excitación que terminaría por destruirlas.

Bajo ciertos estímulos fisiológicos, los astrocitos se muestran capacitados para responder a determinados neurotransmisores liberados por las neuronas, así como para producir y liberar otros propios al medio extracelular que pueden inhibir o potenciar a las neuronas.

Con otras palabras, la transmisión de los impulsos nerviosos se halla controlada, en parte, por la acción de los astrocitos. Las ramificaciones de estas células condicionan la formación tridimensional de microentornos que delimitan la acción de los neurotransmisores. Muchas ramificaciones acaban sobre los vasos sanguíneos; por eso, los capilares que irrigan el tejido nervioso tienen siempre a su alrededor una suerte de cubierta de prolongaciones astrocitarias que contribuye a tejer la barrera hematoencefálica.

La barrera hematoencefálica impide el paso de determinadas sustancias desde la sangre hasta el interior del sistema nervioso. Aunque la barrera se constituye con uniones intercelulares que existen entre las células endoteliales que forman la pared de los capilares, compete a los astrocitos regular el establecimiento de estas uniones.

Se sabe todavía muy poco de la función que desarrollan las células de microglía en un cerebro normal. Pero no cabe duda de que regulan la transmisión nerviosa. En su membrana citoplasmática, las células de microglía poseen enzimas en abundancia, merced a las cuales controlan los niveles extracelulares de neuromoduladores liberados por las neuronas: nucleótidos purinérgicos (ATP y ADP, entre otros) y sus nucleósidos

Células de microglía

De entre todas las células gliales, las de microglía se caracterizan por la dificultad que entraña su investigación. De entrada, se hurtan a la observación microscópica. Durante decenios solo se contaba con la técnica del carbonato de plata amoniacal, desarrollada por Pío del Río Hortega. Esta técnica de tinción ofrece magníficos resultados en manos expertas, pero no se presta a la repetición del ensayo.

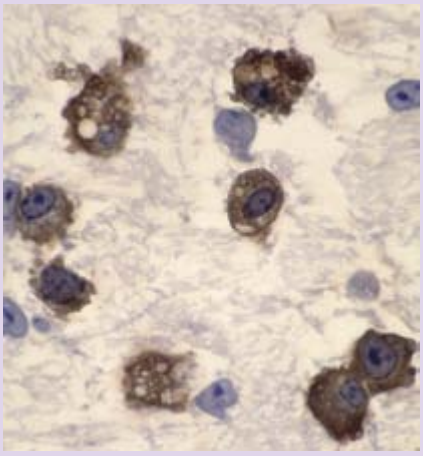
Durante muchos años la investigación se centró en el resto de las células gliales, harto más gratificadoras. Tan olvidadas quedaron las células de microglía, que algunos dudaron incluso de su existencia. Pero, gracias al avance de los métodos histoquímicos e inmunocitoquímicos, disponemos ya de técnicas de tinción específicas y reproducibles. Así, la técnica de la lectina de tomate: un marcaje de las células de microglía con lectina extraída de *Lycopersicum esculentum* (tomatera). Esta lectina, una proteína con afinidad específica por azúcares que se encuentran en la membrana citoplasmática de las células de microglía y no en la membrana de otras células gliales, ni de neuronas, permite identificar la estirpe de microglía.

Se ha debatido largamente el origen de estas células. Neuronas, astrocitos, oligodendrocitos y ependimocitos proceden del ectodermo. En cambio, sabemos ahora, las células de microglía provienen de unas células precursoras que se originan en la médula ósea (mesodérmicas), por lo que están emparentadas con células sanguíneas (los monocitos, entre ellos).

Las células precursoras de la microglía invaden el sistema nervioso, tras penetrar a través de la pared de los vasos sanguíneos. Una vez en el interior del tejido nervioso, se multiplican y crean una población de células ameboides, dotadas de gran capacidad de movimiento, que les permite invadir los resquicios del cerebro. Tienen por misión eliminar las neuronas que no llegan a ser funcionales y mueren.

Cuando el sistema nervioso alcanza su madurez, las células de microglía se tornan muy ramificadas. Se mantienen siempre alerta. Si por cualquier causa se produce un daño que implica muerte neuronal, esas células ramificadas pueden volver a adoptar una forma ameboide y desarrollar una actividad fagocítica, eliminando los restos celulares originados.

Todo indica que las células de microglía desempeñan cierta función de recambio en el sistema nervioso adulto: se van sustituyendo por nuevas células. Se da por seguro que los monocitos sanguíneos (u otras células emparentadas con ellos) ingresan en el tejido nervioso y reemplazan las células de microglía que desaparecen por muerte o por retorno al torrente sanguíneo. Se trata de un fenómeno que reviste el máximo interés a la hora de entender la entrada de determinados patógenos en el cerebro: según se sospecha, el virus de la inmunodeficiencia adquirida, causante del sida, podría servirse de monocitos sanguíneos como caballos de Troya para introducirse en el sistema nervioso.



MACRÓFAGOS EN EL CEREBRO
Cuando las células de microglía alcanzan su máximo grado de reactividad se tornan células ameboides. Cumplen entonces una función fagocítica: eliminan otras células muertas.

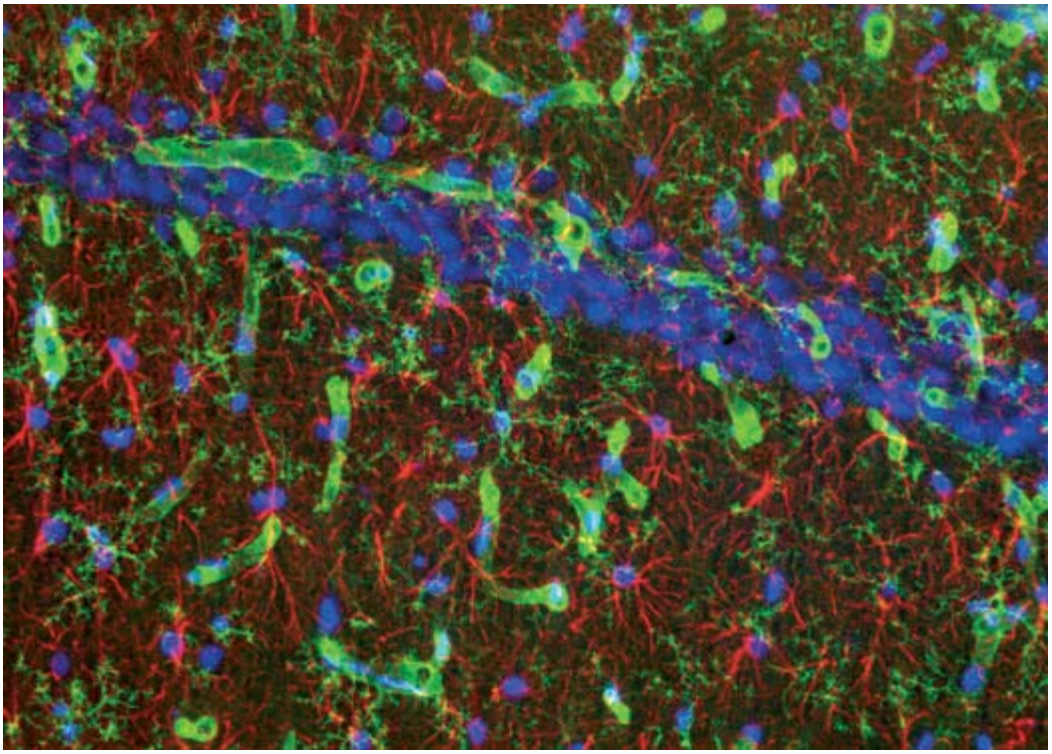
defosforilados (adenosina). Destaca, en particular, el control de los niveles extracelulares de purinas, pues estas regulan la apoptosis (muerte celular programada) y el ciclo de división celular; ambos procesos tienen que ver con el control de la neurodegeneración y de la proliferación incontrolada que podría originar tumores cerebrales.

A diferencia del resto de los tipos celulares, los astrocitos y la microglía sufren una rápida activación y se tornan células reactivas en el momento en que detectan una anomalía. Esta reactividad se evidencia en el microscopio: las células cambian de apariencia, lo que implica no solo cambios morfológicos, sino también funcionales.

Una vez activados, los astrocitos experimentan un progresivo aumento de tamaño. Esa hipertrofia astrocitaria débese al incremento citoplasmático de la proteína GFAP, que se organiza y forma unas estructuras filamentosas, muy prominentes en los astrocitos reactivos.

La activación y reactividad de las células de microglía, menos regulares que en astrocitos, varían según las circunstancias. Las células de microglía reactiva adoptan diferentes morfologías; aparecen al microscopio en forma de células estrelladas con gruesas prolongaciones, de células longilíneas o de células con numerosas y finas prolongaciones.

En su estado de máxima reactividad, las células de microglía adquieren una morfología ameboide



PAISAJE HIPOCAMPAL
Triple marcaje inmunofluorescente en la región cerebral del hipocampo. En color azul aparece una franja de núcleos neuronales; en color rojo, los astrocitos; en color verde, las células de microglía y los capilares sanguíneos.

y se comportan como macrófagos, es decir, células que desarrollan una importante actividad fagocítica, englobando y destruyendo los restos celulares que encuentran a su paso.

Neuroprotección y citotoxicidad

En razón del tipo de daño infligido y del alcance de la repercusión neuronal, las células de microglía y astroglía activadas liberan moléculas cruciales. Unas ejercen efectos neuroprotectores; otras, citotóxicos.

Algunas de estas células gliales activadas se hallan capacitadas para sintetizar y liberar productos y factores que pueden provocar la muerte neuronal. Otras, en cambio, una vez activadas, constituyen una fuente de factores neurotróficos, que evitan la muerte neuronal e intervienen en los procesos de reparación y regeneración del tejido nervioso. Entre los factores neurotróficos, las neurotrofinas y el factor de crecimiento de los fibroblastos (bFGF), producidos por los astrocitos, parecen desempeñar una función primordial.

Las células de microglía constituyen, por otra parte, la principal fuente de radicales libres, entre ellos el óxido nítrico (un gas tóxico de fuerte poder destructor), de proteasas (moléculas que degradan las proteínas) y de interleucinas inflamatorias (moléculas que potencian los procesos inflamatorios e inmunitarios).

Todo indica que el balance entre los productos neurotróficos y citotóxicos secretados por astrocitos y microglía determina, en último término, la muerte o la supervivencia de las neuronas que se encuentran alrededor de estas células. Por consiguiente, en la activación y reactividad de astrocitos y células de microglía se encuentra la clave de la evolución de los procesos neurodegenerativos.

El conocimiento de los mecanismos celulares implicados en la activación de astrocitos y células de microglía resulta imprescindible para establecer estrategias que eviten, o al menos aminoren, la progresión de la degeneración cerebral asociada a ciertas enfermedades neurológicas. Por otra parte, la manipulación de estas células para que sinteticen y liberen determinados factores neurotróficos permitiría promover la reparación de las áreas cerebrales interesadas, al fomentar el restablecimiento de circuitos cerebrales dañados.

Bernardo Castellano López *y* ***Berta González de Mingo****, profesores del departamento de biología celular, fisiología e inmunología, dirigen el Servicio de Investigaciones Neurobiológicas BrainStain de la Universidad Autónoma de Barcelona. Castellano es fundador y uno de los coordinadores de la Red Glial Iberoamericana.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 13

Para saber más

Understanding glial cells. Dirigido por B. Castellano, B. González y M. Nieto Sampedro. Kluwer Academic Publishers, Boston, 1998.

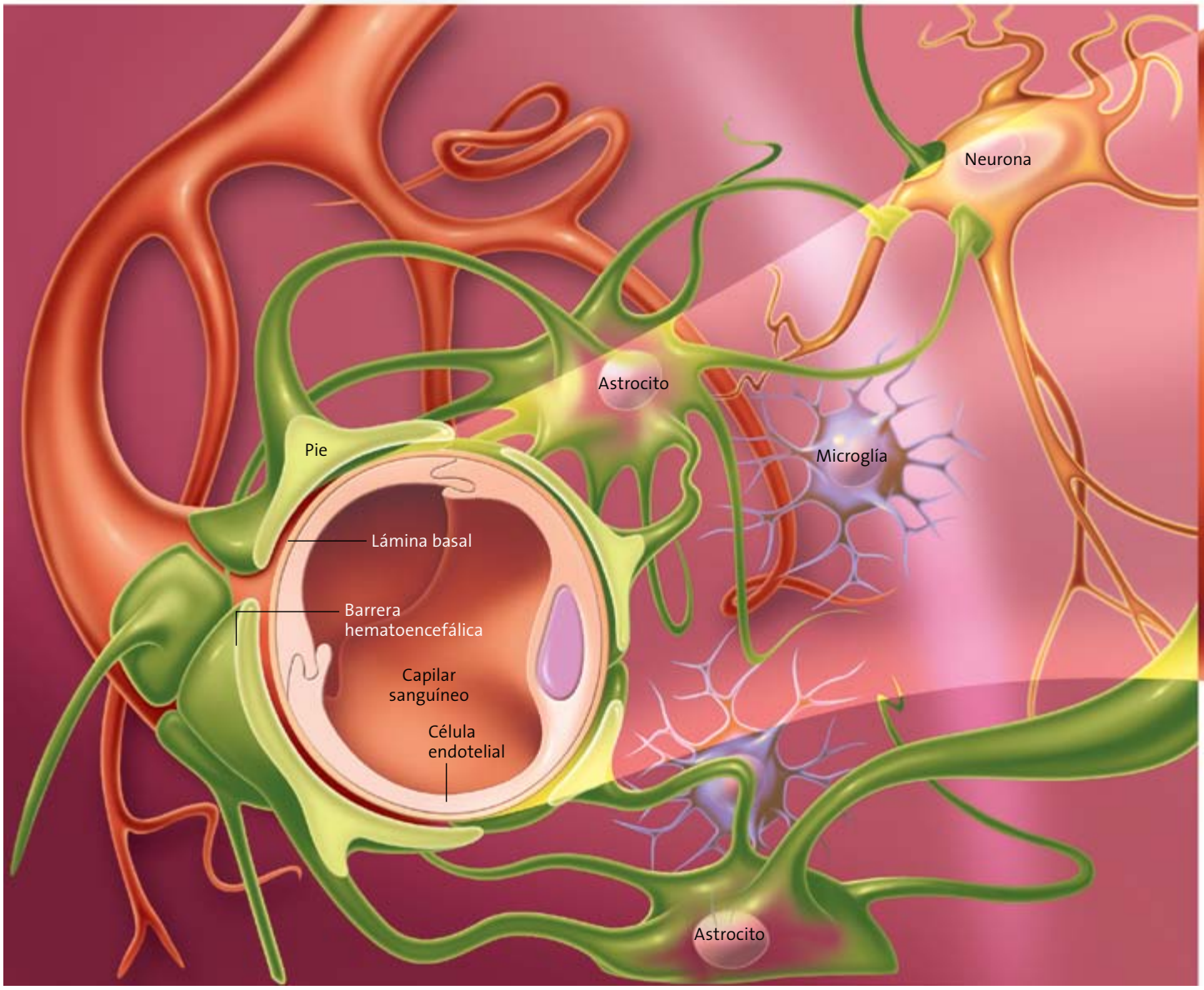
Células gliales en condiciones normales y patológicas. B. Castellano, I. Dalmau, J. M. Vela, L. Acarín y B. González en *Neuropathology*, dirigido por F. Cruz, cap. 3, págs. 57-111, EDIMSA, Madrid, 2000.

Glial cell function. Dirigido por B. Castellano y M. Nieto Sampedro. Elsevier, Ámsterdam, 2004.

Nuevos mensajeros cerebrales

Moléculas que se suponía solo contribuían a las defensas inmunitarias participan en el funcionamiento del cerebro. Entre otras tareas asignadas, transportan la información e intervienen en los dolores crónicos

WILLIAM ROSTÈNE, STÉPHANE MÉLIK-PARSADANIANTZ



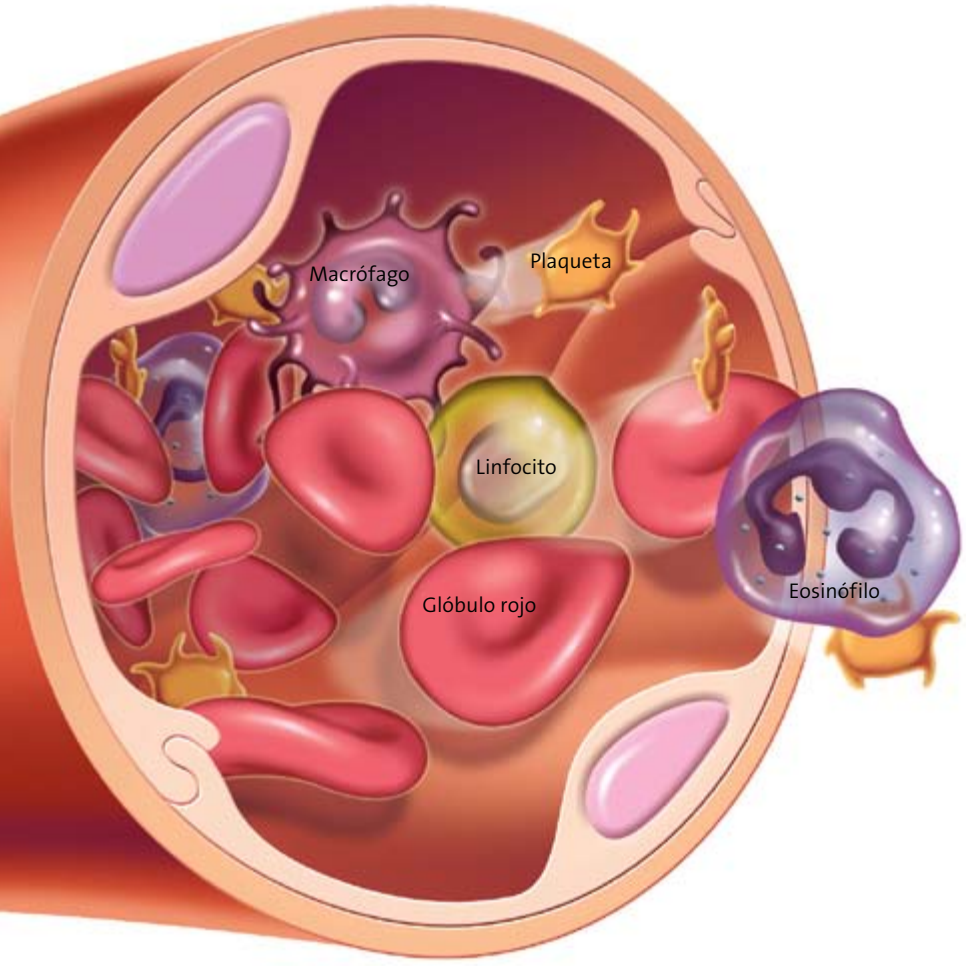
TODAS LAS ILUSTRACIONES DE ESTE ARTICULO: DELPHINE BALLY

La medicina se apoya en una gavilla de dogmas. Uno de ellos reza: el cerebro es un «santuario inmunitario», pues aislado y protegido del resto del cuerpo por la barrera hematoencefálica, no corre riesgo de sufrir ninguna contaminación por posibles microorganismos patógenos presentes en la sangre. Los agentes del sistema de defensa o inmunitario no entrarían jamás en él.

La barrera hematoencefálica aísla el sistema nervioso central (cerebro y médula espinal) del resto del cuerpo, ya que envuelve a los vasos sanguíneos, que son los que aportan los elementos nutritivos esenciales y que constituyen la única puerta de entrada a la estructura cerebral. Estos vasos poseen una pared impermeable, más estanca que la del resto del organismo, formada por células endoteliales, recubiertas por una lámina basal (constituida por diferentes proteínas). La lámina basal aparece rodeada de astrocitos, células nerviosas que emiten «pies» que consolidan la barrera. Hay que agregar las células microgliales, que son las únicas células inmunitarias presentes en nuestro cerebro. Cualquier molécula o célula debe atravesar esas capas para introducirse en él.

El sistema inmunitario lo integran glóbulos blancos o leucocitos que sintetizan las moléculas (citocinas entre ellas), que permiten al organismo defenderse cuando es atacado por un virus o una bacteria o cuando sus propias células se vuelven peligrosas (en el caso del cáncer).

Los linfocitos *B* se activan durante una infección y se transforman en células productoras de anticuerpos específicos del agente infeccioso. Los anticuerpos reconocen al agente extraño y permiten que los agentes inmunitarios los fagociten (los macrófagos «se comen» al intruso) o que produzcan



BARRERA PROTECTORA
El cerebro y el sistema de defensa del organismo, el sistema inmunitario, se encuentran separados por la barrera hematoencefálica. Formado por células gliales (astrocitos y microglía) y neuronas, el cerebro está irrigado por una red de vasos sanguíneos, rodeados, a su vez, de una barrera hermética que limita el acceso a este de numerosas moléculas. La barrera en cuestión consta de células endoteliales y de una lámina basal (una ensambladura de proteínas extracelulares). Los astrocitos emiten pies que rodean los vasos y participan en la barrera. Los glóbulos blancos (linfocitos *T* y *B*, macrófagos, eosinófilos, etcétera) circulan por los vasos sanguíneos (*arriba*) y no atraviesan la barrera salvo en caso de ataque vírico o bacteriano al cerebro.

EN SÍNTESIS

La importancia de las quimiocinas

1 La barrera hematoencefálica aísla el sistema nervioso central del resto del cuerpo, sin embargo, no es tan hermética como se pensaba.

2 Las quimiocinas ejercen tareas destacadas en el cerebro; algunas funcionan como neurotransmisores e intervienen en los mecanismos del dolor.

3 En una infección, las células de la neuroglía y las neuronas producen quimiocinas y sus receptores, ello favorece la activación de astrocitos y células microgliales con el fin de combatir el organismo extraño y fagocitarlo.

Familia (ejemplos de quimiocinas)	Glóbulos blancos atraídos	Función de los glóbulos blancos
CXC o quimiocinas alfa (CXCL12, CXL10, etc.)	Neutrófilos	Fagocitan los intrusos
	Linfocitos *T*	Combaten en particular las células infectadas por virus y guardan memoria de las antiguas infecciones
	Linfocitos *B*	Maduran y secretan los anticuerpos
	Células asesinas naturales	Destruyen ciertas células infectadas o dañadas
CC o quimiocinas beta (CCL2, CCL3, CCL4, etc.)	Monocitos	Fagocitan los intrusos
	Macrófagos	Fagocitan los intrusos
	Linfocitos *T*	Combaten en particular las células infectadas por virus y guardan memoria de infecciones precedentes
	Basófilos	Secretan la histamina, mediador de la inflamación que atrae a otros glóbulos blancos
	Eosinófilos	Liberan las enzimas que digieren a los intrusos
C o quimiocinas gamma (solo XLC1 y XCL2)	Linfocitos *T*	Combaten las células infectadas por virus y guardan memoria de infecciones precedentes
CX3C o quimiocinas delta (solo CX3CL1 o fractalcina)	Linfocitos *T*	Combaten en particular las células infectadas por virus y guardan memoria de infecciones precedentes

GRUPOS DE QUIMIOCINAS
Existen una cincuentena de quimiocinas reagrupadas en cuatro familias; cada una atrae a diferentes glóbulos blancos, cuya función es reconocer y destruir el intruso o las células dañadas.

citocinas que activen otras células inmunitarias. Estas últimas, aunque sintetizadas en regiones específicas del cuerpo, circulan por todas partes gracias a los vasos sanguíneos. Hay todo un ejército, pues, para proteger al cuerpo... y al cerebro.

Interacción entre el cerebro y el sistema inmunitario

El dogma de un cerebro a cubierto de cualquier ataque vírico o bacteriano se derrumbó hace años. La barrera no es tan hermética como se pensaba y deja pasar a los intrusos, lo que provoca una reacción inmunitaria y una inflamación cerebral. El sistema inmunitario y el sistema nervioso central, los más complejos del cuerpo humano, no son extraños el uno al otro.

De hecho, comparten elementos comunes: las moléculas que intervienen en la comunicación entre células, en el desarrollo y funcionamiento de cada sistema; las células se parecen, como las células microgliales que fagocitan a las partículas extrañas a semejanza de los macrófagos, y los astrocitos que pueden activarse y producir moléculas inmunitarias, de la misma manera que los leucocitos periféricos. Por último, los glóbulos blancos están capacitados para atravesar la barrera hematoencefálica y pasar de la circulación sanguínea al cerebro. Mas ¿cómo alcanzan los leucocitos las regiones infectadas? ¿Qué les atrae?

Los inmunólogos han contestado a esas preguntas a partir del descubrimiento de las moléculas del organismo responsables del fenómeno en cuestión. Se trata de las citocinas quimiotácticas, o quimiocinas. Las citocinas son moléculas pequeñas y solubles del sistema inmunitario; algunas resultan quimiotácticas, ya que atraen a los glóbulos blancos hacia el sitio de la infección o de la inflamación, aun cuando se halle en el cerebro.

La investigación sobre la neurobiología de las quimiocinas se ha interesado en primer lugar por la neuroinflamación, es decir, por las reacciones cerebrales del sistema inmunitario. No obstante, poco a poco, ha surgido un nuevo concepto: las quimiocinas no constituyen solo moléculas quimiotácticas dentro del cerebro, sino que también son sustancias biológicamente activas, como los neurotransmisores, mensajeros químicos que permiten a las señales eléctricas salvar los espacios entre las neuronas.

Las quimiocinas desempeñan un papel importante en el funcionamiento del cerebro. En concreto, algunas participan de forma insospechada en los mecanismos del dolor.

Atraer a los glóbulos blancos

En 1992, durante el tercer simposio internacional sobre citocinas, se propuso el término de quimiocina para designar el poder de atracción que presentan ciertas citocinas. Las quimiocinas son proteínas pequeñas, de 60 a 100 aminoácidos (los componentes básicos de las proteínas), que forman una gran familia de citocinas cuya función es atraer a los glóbulos blancos.

Conocemos una cincuentena de quimiocinas, agrupadas en cuatro grandes categorías según la distancia entre los dos primeros aminoácidos cisteína de la molécula. Cada familia recluta leucocitos específicos. Pero ¿cómo atraen las quimiocinas a los glóbulos blancos? Las quimiocinas les permiten atravesar la pared de los vasos por donde circulan y después migrar al interior de los tejidos, hacia el lugar del combate inmunitario.

En el sitio donde un tejido es atacado (por una quemadura, un corte o una infección) se desarrolla una inflamación; las quimiocinas son fabricadas y

se difunden por el tejido. Se trata, sin embargo, de una difusión limitada, pues se adhieren a las células del tejido conjuntivo, el armazón del espacio extracelular. En ese espacio se crea un gradiente de quimiocinas; la concentración máxima de quimiocinas fijadas a las proteínas extracelulares se encuentra próxima al sitio de producción.

Tras haber penetrado en los tejidos, los leucocitos, en cuya superficie encontramos receptores que reconocen las quimiocinas, emiten prolongaciones y estiman el lugar donde existe una mayor concentración de quimiocinas. El «brazo husmeador» que detecta esa concentración máxima se ancla entonces en la matriz extracelular, después se encoge y arrastra consigo la totalidad del glóbulo blanco. El fenómeno se itera; paso a paso, los leucocitos avanzan. De este modo, las quimiocinas atraen hacia el sitio infectado a las células necesarias para el contraataque.

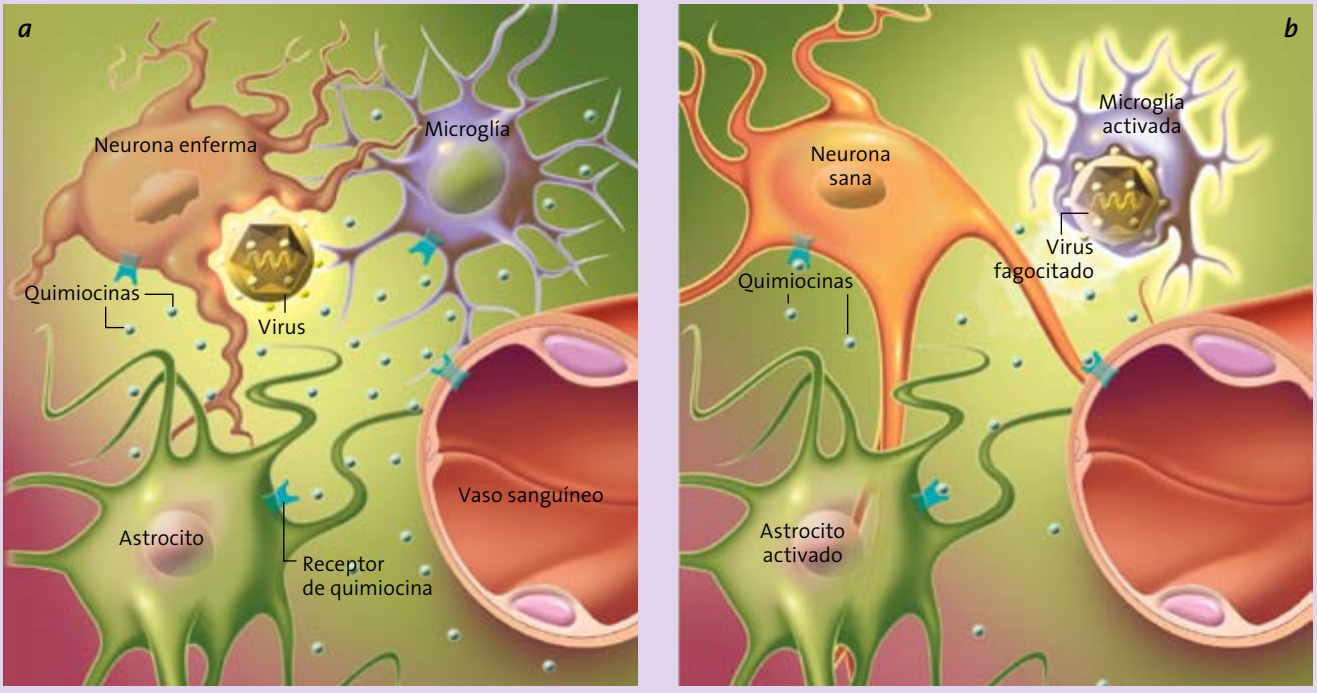
Una particularidad del sistema esbozado concierne a la redundancia importante que existe entre las quimiocinas y sus receptores. De hecho, una quimiocina puede unirse a varios receptores y un receptor puede fijar varias quimiocinas. Tal redundancia permite aumentar los efectos de una quimiocina dada y, en caso de pérdida de actividad de esta última, otra quimiocina puede tomar el relevo y actuar. Por eso resulta difícil poner en evidencia una función precisa para cada quimiocina, salvo algunas excepciones de las que daremos algunos ejemplos.

Mas en 1996, la investigación sobre las quimiocinas dio un paso de gigante con el descubrimiento de que el virus del sida VIH-1 aprovechaba los receptores de las quimiocinas para introducirse en las células diana. Esto ha permitido no solo comprender mejor los mecanismos de acción de las quimiocinas en el interior celular, sino también desarrollar sustancias que activan o bloquean sus receptores.

El descubrimiento puso el foco de interés en el cerebro. De un 20 a un 30 por ciento de los pacientes afectados por el VIH-1 sufren demencia o trastornos motores y cognitivos asociados, pues

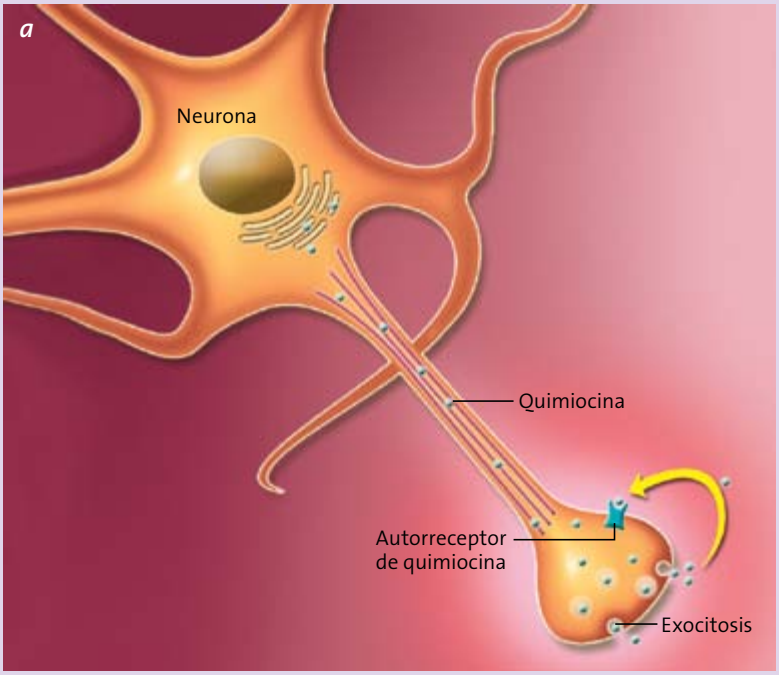
Mecanismo de combate y reparación neuronal

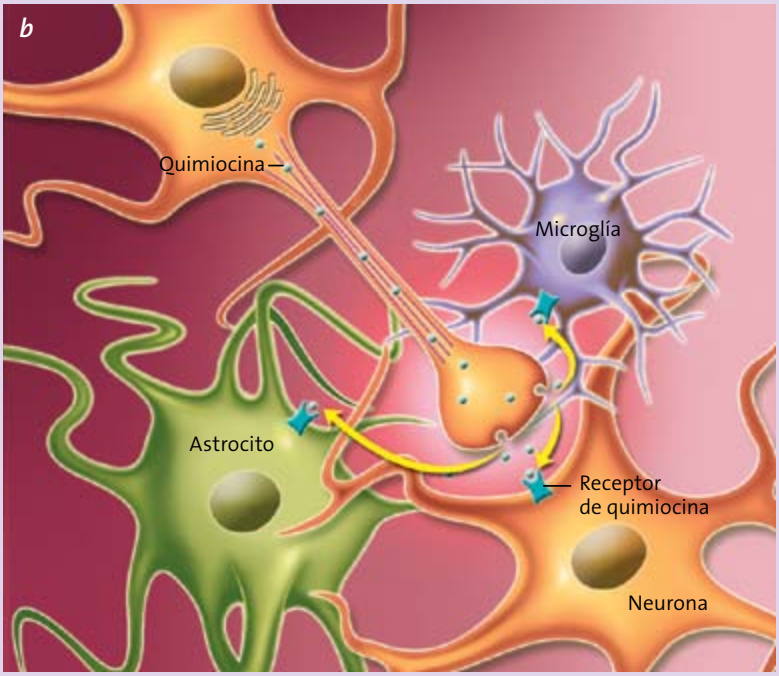
Durante una infección por un virus u otros agentes, las neuronas se resienten y se desencadena una reacción inmunitaria. Las células microgliales, los astrocitos, las células endoteliales y las mismas neuronas producen quimiocinas (*azul claro*) y sus receptores (*a*). La liberación de quimiocinas activa los astrocitos y las células microgliales que pueden entonces combatir al organismo extraño y fagocitarlo (*b*). La neurona dañada es entonces reparada y mengua la liberación de quimiocinas.



Las quimiocinas son neurotransmisores

Ciertas quimiocinas pueden ser sintetizadas con su receptor por una misma neurona (*a*); cuando una de estas quimiocinas es liberada, modula la actividad eléctrica de la neurona que la ha secretado al fijarse a su receptor (se habla entonces de autorreceptor). Otras quimiocinas actúan sobre entidades diferentes de la neurona que las produce. Ocurre así con las células microgliales, los astrocitos o las neuronas que tengan el receptor correspondiente (*b, flechas amarillas*). Por ejemplo, CXCL12 se fija sobre su receptor presente en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y estimula la liberación de dopamina en sus terminaciones, que se encuentran en el cuerpo estriado.





el VIH-1 se encuentra en el cerebro. No hizo falta nada más para que se buscaran en tales enfermos quimiocinas y sus receptores. Y se hallaron cinco quimiocinas: CXCL12 y su receptor CXCR4, CCL3 y CCL4 y su receptor CCR5, CCL2 y su receptor CCR2 y CX3CL1 y su receptor CX3CR1.

Las moléculas que bloquean los receptores CCR5 y CXCR4 inhiben la entrada del virus VIH-1 en los linfocitos *T*, los macrófagos y las células microgliales. Se sabe también que una mutación del receptor CCR5 protege en los humanos contra la infección; la persona que está afectada por esta mutación ya no posee el receptor funcional.

Todas las células cerebrales...

¿Pueden las células del cerebro fabricar las quimiocinas y expresar sus receptores? ¿Cuál es el papel de las quimiocinas cerebrales? En primer lugar, se ha demostrado que la expresión de los genes que codifican quimiocinas diferentes es a menudo elevada en las patologías neuroinflamatorias, que son las enfermedades que cursan con una activación cerebral del sistema inmunitario. Recordemos, entre ellas, la isquemia cerebral, el traumatismo craneal, la esclerosis en placas, las infecciones del sistema nervioso e incluso los trastornos neurodegenerativos, como las enfermedades de Alzheimer o Parkinson.

Algunas de estas quimiocinas, por ejemplo la CCL2, están tan fuertemente expresadas en esos casos patológicos, que los neurobiólogos habían pensado que, salvo en el caso de una infección, ni siquiera existían en condiciones normales en los individuos sanos. Pero de un tiempo breve a esta parte, los neurobiólogos avanzan de consuno con los inmunólogos. Unos y otros han buscado qué células nerviosas sintetizan las quimiocinas y de qué modo esas moléculas se comportan en condiciones normales.

... producen quimiocinas

En el cerebro, existen dos grandes tipos de células: las neuronas y las células gliales. Entre las últimas se cuentan los oligodendrocitos, los astrocitos y las células microgliales. Los primeros forman una vaina aislante de mielina alrededor de las prolongaciones de las neuronas para acelerar la conducción de los mensajes eléctricos. Los astrocitos, células de sostén de las neuronas, participan también en la transmisión de mensajes, en la migración y en el crecimiento de las

neuronas durante el desarrollo de las mismas. Las células microgliales son las únicas del sistema inmunitario que residen en el cerebro que limpian los restos celulares. A esto se añaden las células de la barrera hematoencefálica, las llamadas endoteliales, las cuales se asocian a los astrocitos y a las células microgliales. Estas últimas participan en los intercambios entre el cerebro y la periferia.

A diferencia de las neuronas, las células de la glía se mueven sin cesar. Las células microgliales se parecen a los macrófagos que circulan en la sangre y pueden liberar las moléculas que producen la inflamación. Por ambos motivos, creíase en 1998 que las células gliales constituían la fuente cerebral de las quimiocinas. Y es lo que sucede; sintetizan CXCL10, CXCL12, CCL2 y CX3CL1 y pueden destruir los agentes patógenos en caso de infección y limpiar los restos celulares si se da una muerte celular. No obstante, estas células no son las únicas que producen quimiocinas y sus receptores, ya que las neuronas de por sí las sintetizan. Entonces, ¿las quimiocinas son mensajeros de la información nerviosa?

Los primeros datos sobre la presencia de quimiocinas y sus receptores en el cerebro han surgido a partir de los estudios *in vitro* realizados en cultivos celulares. De hecho, todas las células del cerebro, gliales, endoteliales y neuronas, producen las quimiocinas y sus receptores. No solo las sintetizan en condiciones patológicas (inflamación o infección), sino también en circunstancias normales.

Nuevos mensajeros entre neuronas

En varias regiones del cerebro, las neuronas fabrican de forma natural CXCL12 o CCL2; las mismas neuronas expresan los receptores respectivos de estas dos quimiocinas: CXCR4 y CCR2. En ciertos casos, la quimiocina y su receptor no se encuentran en la misma célula; por ejemplo, la fractalcina se halla en las neuronas, y su receptor CX3CR1, en las células gliales (en particular en la microglía).

Además, se ha demostrado que ciertas quimiocinas favorecen la migración, el desarrollo y la maduración de las células nerviosas. Es, sin lugar a dudas, en el ámbito del desarrollo cerebral donde los estudios sobre las quimiocinas han avanzado más. Desde una fase temprana, durante la embriogénesis, las quimiocinas CXCL12 y CCL2, así como los receptores CXCR4 Y CX3CR1, están presentes en el cerebro.

La aparición y la distribución de las quimiocinas dependen no solo de la estructura cerebral, sino también de la especie estudiada. De ese modo, en los ratones en los que se ha eliminado el gen que codifica por la quimiocina CXCL12 o su receptor CXCR4 no sobreviven, pues desarrollan anomalías en la migración de las células nerviosas del cerebelo. Estos animales evidencian un desarrollo anormal del hipocampo (implicado en la memoria) y de la neocorteza.

Para ser exactos, CXCL12 no se halla solo implicado en la migración de las neuronas, sino también en la «guía» y elongación de las prolongaciones nerviosas. (Si recordamos, durante el desarrollo, una célula nerviosa migra hacia su lugar de acción antes de que se desarrollen sus prolongaciones.) Las quimiocinas cerebrales «atraerán» a las neuronas que lleven sus receptores, de la misma manera que hacen con los leucocitos. No es todo. Atraen, además, a las células troncales de neuronas en el cerebro adulto; hablamos, en particular, de CXCL12.

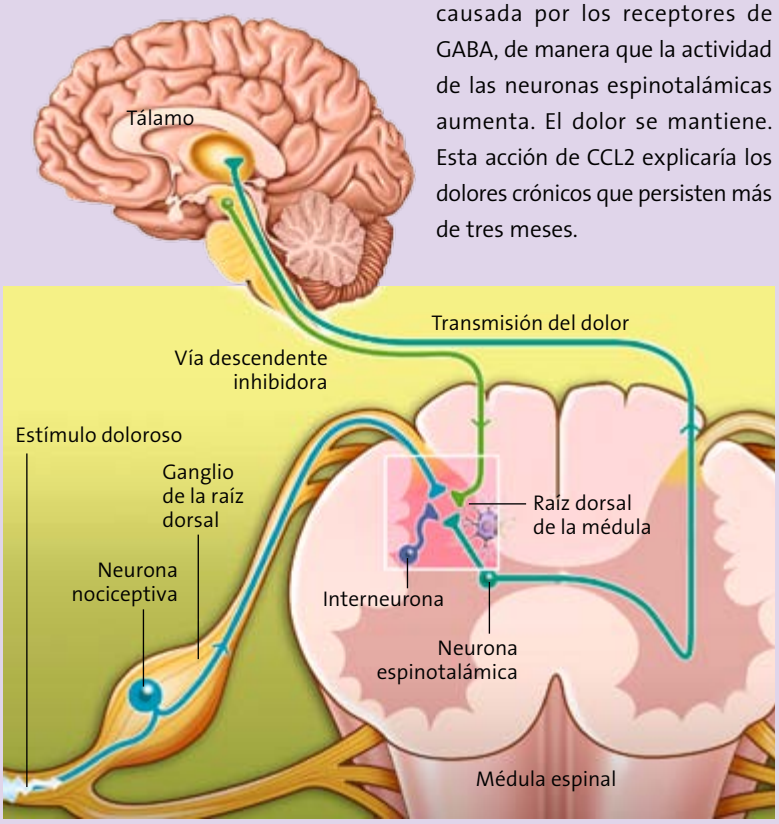
La presencia de quimiocinas en las neuronas y el hecho de ejercer su efecto en el cerebro en desarrollo sugieren que participarán en el funcionamiento normal de este. A finales de los años setenta, se había propuesto la misma hipótesis, sorprendente para esa época, sobre la presencia en la estructura cerebral de péptidos, aislados en primer lugar en los órganos periféricos, en concreto en el intestino. En la actualidad, sabemos que dichos péptidos constituyen neurotransmisores, es decir, mensajeros químicos entre neuronas. ¿Es igual para las quimiocinas?

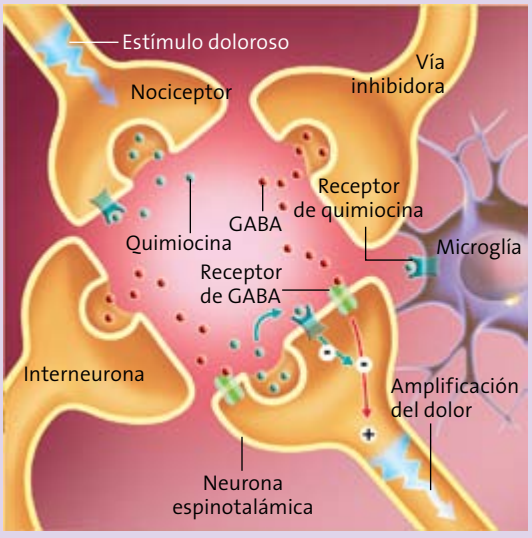
Varios criterios definen una sustancia como neurotransmisor mediador: la molécula se encuentra en el soma de las neuronas y se transporta por el interior de las prolongaciones nerviosas hacia su terminación al nivel de sinapsis, el espacio que separa dos neuronas; se sintetiza en las mismas terminaciones que otros neurotransmisores; se libera por la terminación nerviosa y actúa sobre receptores pre o postsinápticos para producir sus efectos. Un neurotransmisor que se fija sobre su receptor da lugar, o bien a un mensaje eléctrico en la célula diana (para ello crea una diferencia de potencial eléctrico a ambos lados de su membrana), o bien una serie de sucesos en la célula de manera que esta modifique su función. Los receptores de

Las células gliales no son las únicas que producen quimiocinas y sus repectores, ya que las neuronas de por sí las sintetizan

Participación en el dolor crónico

La transmisión del dolor reclama la intervención de neuronas nociceptivas, que detectan un estímulo doloroso. Se proyectan sobre las neuronas espinotalámicas de la médula espinal que transmiten la información dolorosa al cerebro (*vía azul a la izquierda*). A continuación, una vía inhibidora que proviene del cerebro (*en verde*) y de las interneuronas (*en violeta*) disminuye la actividad de las neuronas espinotalámicas al liberar un neurotransmisor inhibidor, el GABA; el dolor remite. Pero la quimiocina CCL2, liberada por el nociceptor y la neurona espinotalámica, actúa también sobre las neuronas espinotalámicas, las nociceptivas y las células microgliales al fijarse a su receptor CCR2. Interrumpe entonces las inhibición causada por los receptores de GABA, de manera que la actividad de las neuronas espinotalámicas aumenta. El dolor se mantiene. Esta acción de CCL2 explicaría los dolores crónicos que persisten más de tres meses.





quimiocinas acoplados a las proteínas G cambian así la actividad de la célula diana.

De hecho, las quimiocinas se alojan en el soma celular de las neuronas y en sus terminaciones. En este orden, la quimiocina CCL21 se encuentra en las neuronas de la corteza cerebral del ratón, y CXCL12 y CCL2 en las del hipotálamo que sintetizan la hormona antidiurética vasopresina. También se averiguó que CCL21 y CCL2 aparecían en las vesículas sinápticas y que las neuronas las liberaban.

Una vez liberada, la quimiocina activa a los receptores específicos situados sobre la propia neurona (autorreceptor) o sobre otra célula (receptores postsinápticos), con la producción consiguiente de una señal eléctrica. La propagación de esta señal desencadena cascadas de procesos intracelulares, entre ellos la liberación de un neurotransmisor. Así CXCL12, al fijarse a su receptor CXCR4 de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra (región central del cerebro cuya destrucción provoca la enfermedad de Parkinson), libera la dopamina al nivel de sus terminaciones en el cuerpo estriado. La secreción de la dopamina en esta región se halla asociada a los movimientos voluntarios. De hecho, los animales a los que se les ha inyectado CXCL12 muestran una mayor actividad locomotriz.

Además, según hemos demostrado, CXCL12 modula la síntesis de vasopresina, la hormona antidiurética liberada al torrente sanguíneo por la neurohipófisis, una región que se halla en la base del cerebro. De esta manera, la quimiocina ejerce un papel en la ingesta de bebida: cuando la vasopresina se libera, la cantidad de agua eliminada por la orina disminuye, por tanto se bebe menos. Las quimiocinas poseen todas las características de los neurotransmisores, además, participan lo mismo en las funciones cerebrales normales como en las patológicas.

Con todo, sorprende la intervención de las quimiocinas en los dolores crónicos, los que persisten más de tres meses. A grandes rasgos, existen dos tipos de dolores: los agudos y los crónicos. Estos últimos suelen deberse a una inflamación (es el caso de las enfermedades reumatológicas) o a lesiones del sistema nervioso (dolores neuropáticos). La mayoría de los analgésicos no alivian o alivian en poca medida los dolores crónicos.

La inflamación que activa al sistema inmunitario aumenta la percepción dolorosa, ya que acre-

cienta la excitabilidad de las neuronas sensoriales o nociceptivas, implicadas en la transmisión del dolor y que se encuentran en la periferia. Sus terminaciones se hallan en la piel. En animales se ha observado que la inyección de ciertas quimiocinas produce hiperalgia (sensibilidad excesiva al dolor) y alodinia, es decir, cuando un estímulo de poca intensidad, en general, que no duele, se torna doloroso. Así, la interleucina 8 (CXCL18) inyectada en la planta del pie de una rata, da lugar a una hiperalgia. Además, la concentración de CXCL8 es más elevada en los pacientes que sufren dolores dorsales o neuropatías debidas al virus del herpes. ¿De qué modo provocan dolor las quimiocinas?

Disminuir el dolor

Las quimiocinas actuarían de forma directa en los ganglios de la raíz dorsal de la médula espinal, es decir, allí donde se encuentran los somas de las neuronas nociceptivas que reciben las informaciones de los receptores periféricos. Las neuronas en cuestión transmiten la información dolorosa al cerebro *vía* médula espinal. Los ganglios de la raíz dorsal expresan los receptores de varias quimiocinas, que, como CXCL8, generan una sensación de dolor.

Se ha demostrado que los receptores CCR1 y CCR2 interaccionan con los canales iónicos sensibles al calor y a la capsaicina (principio activo del pimiento) que transmiten una información dolorosa en los ganglios de la raíz dorsal, lo que explicaría la sensación dolorosa producida por sus ligandos respectivos, CCL3 y CCL2.

En este contexto, se han estudiado CCL2 y su receptor en relación a la función de las quimiocinas en el dolor. Según se ha constatado, la expresión de CCL2 y de su receptor CCR2, el cual se aloja en las neuronas nociceptivas, aparece aumentada en las ratas que padecen dolor neuropático a causa de un daño en los nervios periféricos. Por otra parte, los ratones que no expresan más CCR2 reaccionan de manera atenuada al dolor crónico, al igual que los roedores tratados con un bloqueador de dicho receptor. Por último, los pacientes que sufren dolores crónicos inflamatorios tienen altas concentraciones de CCL2 en el líquido cefalorraquídeo.

No obstante, incluso en condiciones normales, sin inflamación, el receptor CCR2 y su ligando CCL2 se expresan por las neuronas espinotalámicas y varias interneuronas (pequeñas neuronas inhibidoras) que se encuentran en el cuerno dorsal de la médula espinal de la rata adulta. (Sobre las neuronas espinotalámicas se proyectan las neuronas nociceptivas.)

Se desconoce por qué la susodicha quimiocina y su receptor intervienen en el dolor crónico. Sí se sabe que CCL2, al fijarse sobre su receptor CCR2 activa una vía intracelular de transducción de señal y modifica las propiedades eléctricas de las neuronas espinotalámicas generadas por un neurotransmisor inhibidor, el GABA. Así, esta quimiocina impide la inhibición inducida por el GABA, por lo que se facilita la transmisión del dolor en la médula espinal

Para terminar, CCL2 desensibiliza, es decir, vuelve ineficaces a los receptores de los opiáceos, los cuales mitigan el dolor; a su vez estimula la liberación de neuropéptidos implicados en la sensación dolorosa. Estos datos podrían contribuir a determinar nuevas dianas terapéuticas. ¿Se aliviaría el dolor de los pacientes si se bloqueara el receptor de CCL2?

Otra pregunta abierta es si las quimiocinas ejercen la función de mediadores en el sistema nervioso central. Varios resultados así lo sugieren. Ciertas quimiocinas funcionan como mensajeros entre las neuronas y regulan la actividad de otras o permiten la liberación de sustancias neuroactivas; quizá participarían en el desarrollo de diferentes enfermedades como el párkinson o el alzhéimer y contribuirían a la transmisión de la información dolorosa.

La neurobiología de las quimiocinas se encuentra todavía en pañales. La investigación deberá acelerarse cuando se hayan desarrollado más moléculas específicas que atraviesen la barrera hematoencefálica y regulen los receptores de las quimiocinas.

Inmunólogos y neurobiólogos habrán de sumar esfuerzos en las cuestiones planteadas que permitirán el día de mañana entender la participación de las quimiocinas en el funcionamiento del cerebro y las patologías del sistema nervioso central y periférico.

William Rostène *es director de investigación del Instituto Nacional de la Salud y de la Investigación Médica de Francia y trabaja en el Instituto de la visión de París sobre las quimiocinas y patologías oculares.* ***Stéphane Mélik-Parsadaniantz*** *es investigador del CNRS en el mismo instituto.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 41

Para saber más

Chemokines, chemokine receptors and pain. C. Abbadie en *Trends in Immunology*, vol. 26, págs. 529-534, 2005.

Chemokines and chemokine receptors in the brain: Implication in neuroendocrine regulation. C. Callewaere et al. en *Journal of Molecular Endocrinology*, vol. 38, págs. 355-363, 2007.

Chemokines: A new class of neuromodulator? W. Rostène, P. Kitabgi y S. Mélik-Parsadaniantz en *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 8, págs. 895-904, 2007.

Chemokine network in the nervous system: A new target for pain relief. R. Gosselin et al. en *Current Medicinal Chemistry*, vol. 15, n.º 27, págs. 2866-2875, noviembre de 2008.

Neurochemokines: A menage a trois providing new insights on the functions of chemokines in the central nervous system. W. Rostène et al. en *Journal of Neurochemistry*, vol. 118, págs. 680-694, 2011.

Plasticidad neural

Para que los vertebrados se adapten a las diversas condiciones ambientales y fisiológicas resultan básicos los cambios en las conexiones del sistema nervioso, en la morfología y función de la glía y su interacción con las neuronas. En pocas palabras, se requiere plasticidad neural

MANUEL NIETO SAMPEDRO

EN SÍNTESIS

Respuesta conjunta

1 El tejido nervioso consta de asociaciones de grupos de neuronas y células gliales que actúan como unidades de función fisiológica.

2 En estos conjuntos dinámicos, las células gliales ejercen de controladoras del microambiente celular en lo que se refiere a la composición iónica, niveles de neurotransmisores y suministro de citocinas y otros factores de crecimiento.

3 La plasticidad del sistema nervioso central de los mamíferos está dirigida a potenciar los procesos de aprendizaje y memoria.

Corría el año 1890 cuando el psicólogo William James introdujo el término plasticidad para describir la naturaleza modificable del comportamiento humano. En los últimos años del siglo XIX, Santiago Ramón y Cajal propuso que estas modificaciones comportamentales tendrían seguramente un sustrato anatómico. Sin embargo, tras la muerte de Cajal se adoptó una forma rígida de ver el sistema nervioso central (SNC) adulto. Suponíase que, una vez terminado su desarrollo, la anatomía de esta estructura nerviosa se mantenía inalterable, salvo los procesos degenerativos.

Frente a esa corriente de opinión general, Liu y Chambers demostraron en 1958 el fenómeno de formación de brotes axonales en el SNC adulto. En los últimos decenios se han acumulado pruebas abrumadoras de que el sistema nervioso mantiene, durante toda la vida del organismo, la capacidad de modificación anatómica y funcional.

Se admite hoy que las redes neuronales que componen el sistema nervioso de los mamíferos permanecen plásticas, modificables, a lo largo del curso entero de la vida de estos organismos. Dicha plasticidad constituye una de sus adaptaciones más importantes. Englobado bajo la denominación de plasticidad neural (el adjetivo se refiere a neurona y glía), el concepto está plenamente aceptado. Ahora se trata de descubrir sus bases celulares y moleculares. Los estímulos que inducen la plasticidad neural abarcan experiencias de todo tipo, presiones ambientales, modificaciones en el estado interno del organismo o lesiones.

Neuronas y glía, una unión funcional

Las principales clases celulares del tejido nervioso son las neuronas y las células gliales. En el caso de las primeras, se trata de células especializadas en la recepción y transmisión rápidas de mensajes; tienen cuerpo pequeño y múltiples ramificaciones que cubren una superficie extensa, lo que permite optimizar su intercomunicación.

El cerebro humano contiene más de diez mil millones de neuronas; el cerebelo, de diez a cien mil millones. Las sinapsis, o contactos sinápticos, son los sitios donde una neurona transmite el mensaje o impulso nervioso a otra neurona. Por lo general, una de estas células del SNC recibe decenas de miles de contactos sinápticos, aunque las neuronas de Purkinje del cerebelo pueden recibir hasta 200.000.

Las conexiones entre neuronas dan lugar a circuitos neuronales. En buena medida, la plasticidad del sistema nervioso es plasticidad sináptica; concierne, pues, a la posibilidad de modificación del tipo, forma, número y función de las sinapsis y, por ende, de los circuitos neuronales. Procesos tan dispares como el aprendizaje y la memoria, la respuesta a situaciones fisiológicas diversas (el embarazo o la sed) y la recuperación después de sufrir lesiones tienen por base común la plasticidad sináptica.

Sin embargo, la función del tejido nervioso solo puede comprenderse si tomamos en consideración las otras células características de este tejido, las gliales. Desde hace tiempo se sabe que el número de células gliales decuplica el de neuronas y que la glía constituye aproximadamente la mitad de la masa del tejido nervioso.

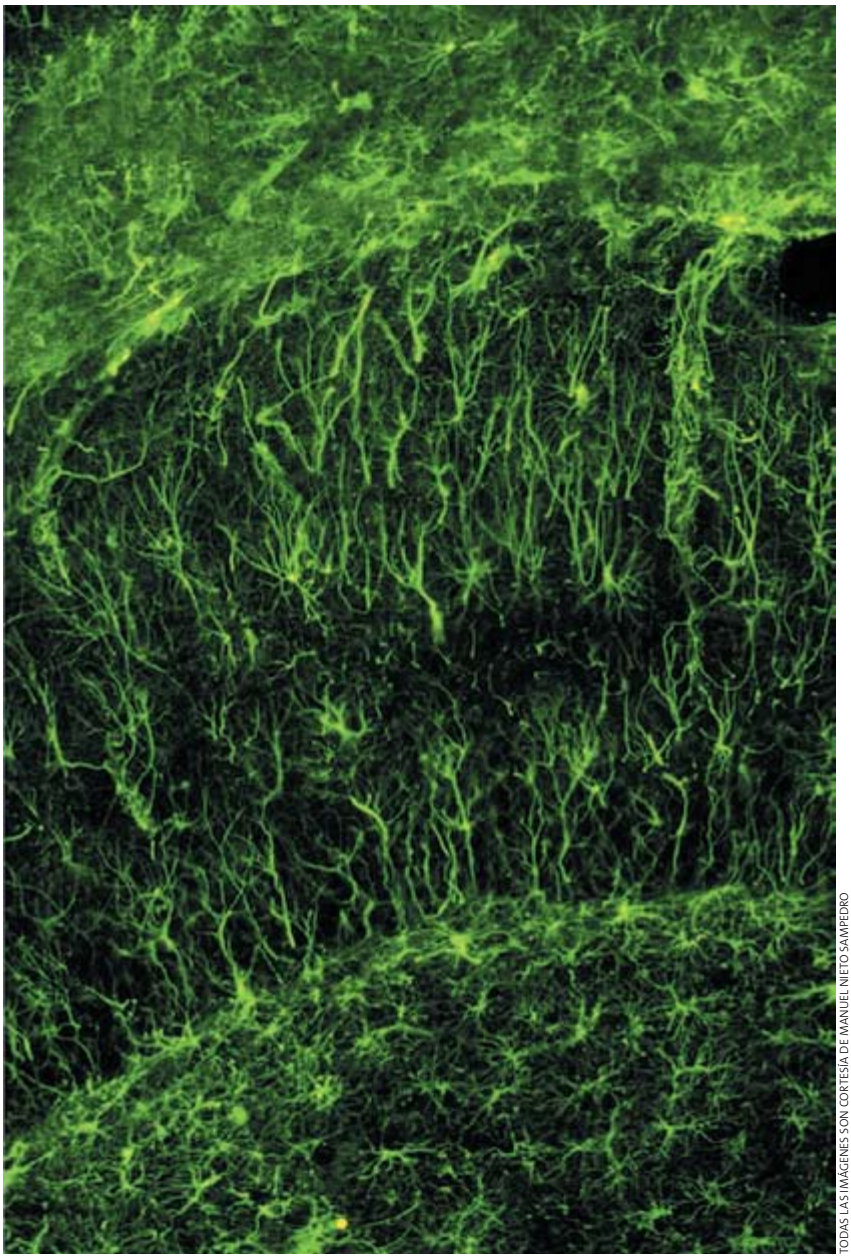
En 1859 Rudolf Virchow descubría la glía; la definió como una suerte de cola o pegamento nervioso. Cristalizó así una imagen estática de la misma, que persistió entre neuroanatomistas y neuropatólogos a lo largo de los 100 años

siguientes. Pero esa visión ha cambiado en los últimos decenios, en paralelo a la consideración de la función nerviosa; dominada esta antaño por un enfoque neuronal, se contempla hoy desde la perspectiva de una unidad funcional neurona-glía, que abarca, por tanto, el desarrollo neural, la actividad nerviosa, su mantenimiento y sus manifestaciones patológicas.

La idea de una unidad funcional dinámica neurona-glía debe su formulación explícita a Alarik Arenander y Jean de Vellis, de la Universidad de California en Los Ángeles, y, más tarde, al autor (Nieto Sampedro), quienes llamaron la atención sobre ese conjunto formado por una neurona y su glía asociada, que permite y potencia la función y plasticidad del mismo.

Los tipos fundamentales de glía en el SNC son la oligodendroglía, la astroglía, y la microglía. De ellos, los dos últimos guardan una relación más directa con la plasticidad neural. Los astrocitos, o células astrogliales, se hallan íntimamente asociados, por una parte, a las neuronas y, por otra, al resto del organismo. Además de constituir la envoltura de las sinapsis centrales, forman la membrana limitante glial (*glia limitans),* es decir, la frontera entre el organismo y su SNC, una capa de cuerpos de astrocitos y su lámina basal asociada. A los astrocitos se debe también la barrera hematoencefálica. Sensibles a iones, potasio sobre todo, los astrocitos unen, transportan y metabolizan neurotransmisores. Hay incluso tipos capaces de despolarizarse en respuesta a los neurotransmisores excitatorios y de conducir potenciales de acción. Por otra parte, los pies terminales de la astroglía se hallan en contacto con los vasos sanguíneos. Poseen regiones especializadas de alta conductancia que controlan el paso de nutrientes, oxígeno, vitaminas y hormonas de la sangre al tejido nervioso.

Todos los astrocitos se comunican directamente entre sí mediante uniones comunicantes (*gap-junctions*). Es muy probable que se den uniones mixtas del mismo tipo en virtud de las cuales establezcan comunicación también directa con las neuronas. De hecho, Steve Smith, hoy en la Universidad de Salud y Ciencia de Oregón, y su equipo comprobaron que los astrocitos se comunicaban entre sí y con las neuronas mediante olas de iones calcio (Ca^{2+}). El contacto de estas ondas de Ca^{2+} con las neuronas movilizaba el Ca^{2+}, es decir, lo sacaba de sus sitios de almacenamiento intracelular, con consecuencias fisiológicas diversas.



TODAS LAS IMÁGENES SON CORTESÍA DE MANUEL NIETO SAMPEDRO

EN REPOSO
Los astrocitos presentes en el hipocampo de una rata adulta normal se denominan astrocitos en reposo. Sus múltiples prolongaciones están en contacto íntimo con neuronas y capilares sanguíneos.

Para liberar glutamato, el neurotransmisor excitatorio más abundante en el SNC, los astrocitos no precisan vesículas. Además, sintetizan óxido nítrico, un neuromodulador altamente difusible, que puede afectar de un modo poderoso a neuronas y glía. Semejante elenco de propiedades confiere a los astrocitos la capacidad de vigilar sin cesar la actividad de las neuronas y de modificarla directa e indirectamente. Operan como controladores del microambiente neural, con mecanismos de retroalimentación. Entre sus misiones principales corresponde a los astrocitos mantener la composición de este microambiente estable y adecuado para la actividad neuronal habitual. Cualquier modificación desencadena una

respuesta glial compensatoria: eliminar el exceso de moléculas neuroexcitatorias (antes de que alcancen niveles excitotóxicos) o producir factores neurotróficos que permitan el tamponamiento efectivo de la concentración de Ca^{2+} intracelular, para así evitar la apoptosis neuronal. (Llámase apoptosis a la muerte celular que forma parte del programa de desarrollo de un organismo. Se distingue de la necrosis en que produce la eliminación rápida y completa de los residuos celulares.)

Aunque se conocen bastante menos las propiedades de la microglía, se está experimentando un avance notable en la investigación sobre este tipo de célula glial, que desempeña una función esencial en la intercomunicación entre los sistemas nervioso e inmunitario.

Renovación de sinapsis

La expresión máxima de la plasticidad neural de un organismo se observa, durante el desarrollo, en el período de sinaptogénesis. En el curso de la misma, las sinapsis pasan por ciclos de formación y regresión.

En 1941, Clark C. Speidel observó el proceso sinaptogénico en las terminaciones sensoriales del renacuajo vivo. El investigador contempló, en una misma arborización sensorial, terminales en reposo, otros en proceso de crecimiento y otros terminales en clara regresión. Con el tiempo y de acuerdo con las condiciones ambientales, algunos terminales en reposo se transformaban en conos de crecimiento; otros que estaban creciendo se estabilizaban o degeneraban. En definitiva, Speidel constató que, en el sistema nervioso en desarrollo, las sinapsis eran estructuras dinámicas.

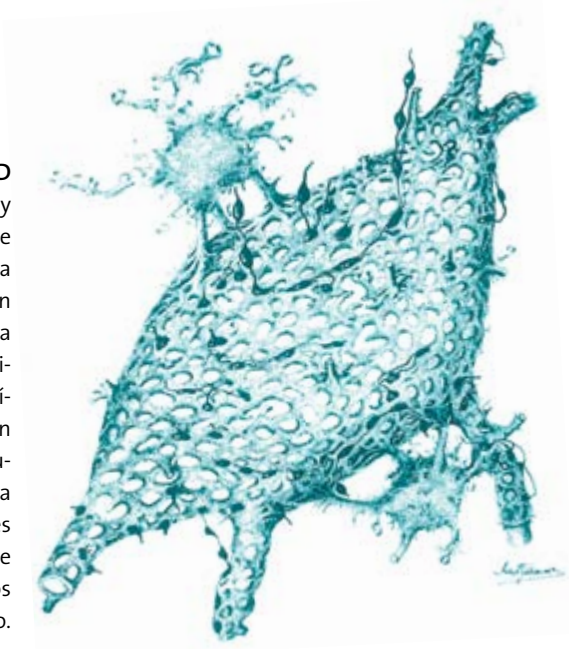
La renovación de las sinapsis se mantiene en mamíferos adultos de manera más limitada, aunque suficiente para mediar cambios en su tipo, forma, número y función. La renovación de una población de sinapsis implica la ruptura de unos contactos sinápticos y su sustitución por otros nuevos. Dentro de esta población, una sinapsis individual puede desaparecer sin ser reemplazada; asimismo, puede formarse una sinapsis nueva donde antes no existía ninguna.

En el caso más general, el proceso de renovación sináptica abarca cuatro etapas: desconexión de las sinapsis; iniciación y crecimiento de terminales axonales novedosas; formación de contactos sinápticos nuevos, y maduración de las sinapsis recientes, es decir, aparición de vesículas sinápticas y densidades pre y postsinápticas.

En cada uno de estos pasos, se sabe que la glía puede o debe intervenir de forma activa. Los terminales presinápticos que participan en la renovación de sinapsis surgen de axones preexistentes, en un proceso de formación de brotes axonales. Dependiendo del punto de origen del brote en el axón, se distinguen varios tipos, a saber: los brotes terminales o ultraterminales son extensiones del terminal presináptico; los brotes colaterales surgen como una rama nueva del axón, independiente de otras terminaciones nerviosas preexistentes, y si el brote se origina como continuación renovada del muñón de un axón seccionado, se habla de brote regenerativo.

La formación de brotes axonales es independiente de la posible formación subsecuente de nuevas sinapsis. De hecho, en el SNC, estos degeneran con frecuencia y nunca llegan a establecer sinapsis. Así pues, el término «brote axonal» designa simplemente un tipo de respuesta de crecimiento, que puede o no ser el primer paso en la formación de una nueva sinapsis.

En todo caso, el proceso de renovación de sinapsis y su importancia evolutiva están en el origen y son el eje de la plasticidad neural. Un sistema nervioso con mayor capacidad de renovación de sinapsis y, por ende, con mayor plasticidad de sus circuitos neurales confiere una ventaja adaptativa al organismo, que la evolución selecciona. En este sentido, la regulación hipofisaria del estado de hidratación, del parto o la lactancia suministran un claro ejemplo de funcionamiento de la unidad



EN 3D

Cuando Lafarga, Berciano y Blanco, de la Universidad de Cantabria, reconstruyeron la imagen tridimensional de un núcleo del cerebelo de la rata sumando secciones consecutivas muy finas, teñidas específicamente para glía, la imagen obtenida fue la de una neurona envuelta en una malla de delicadas prolongaciones astrocíticas. Los agujeros de la malla corresponden a los sitios de contacto sináptico.

que forman la neurona y la glía, así como de las ventajas adaptativas que una renovación sináptica más rápida y eficaz confiere a los mamíferos sobre otros organismos.

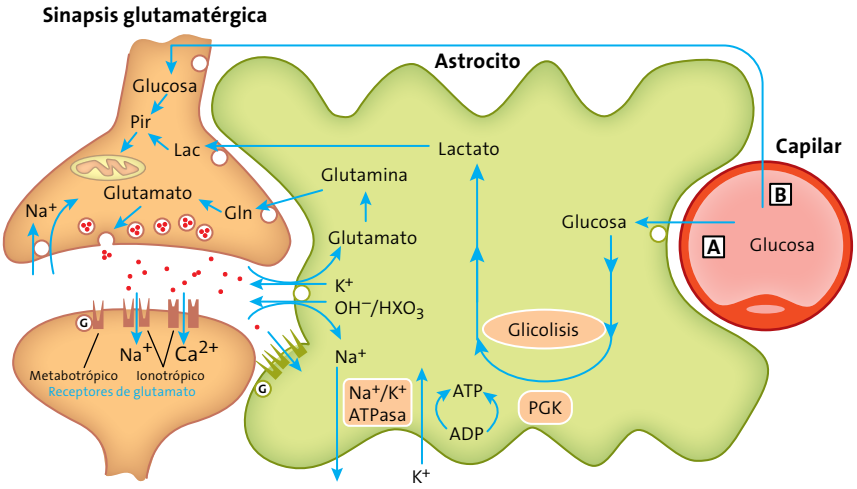
Los axones secretores de la neurohipófisis se originan en las neuronas magnocelulares del núcleo supraóptico del hipotálamo y terminan en los espacios que rodean a capilares fenestrados. Aquí descargan sus productos de secreción, péptidos hormonales. Dos de estos péptidos, la oxitocina y la vasopresina, ejercen efectos muy bien caracterizados; controlan la retención de agua y la contracción de la musculatura lisa. En una rata hembra hidratada y que no está preñada ni en período de lactancia, las neuronas del núcleo supraóptico se encuentran separadas unas de otras por astrocitos. De forma similar, sus terminaciones axonales están aisladas de los capilares por los pituicitos, células astrogliales especializadas que rodean por completo estos terminales.

La privación de agua durante cuatro o más horas, la lactancia y los estadios avanzados del embarazo, así como el parto, inician la siguiente cascada de acontecimientos: primero, el retraimiento de los procesos gliales y, en consecuencia, la aparición de contactos tanto entre los cuerpos celulares como entre las dendritas de neuronas vecinas, posibilitando el acoplamiento electrotónico entre estas neuronas; segundo, la aparición de contactos sinápticos entre neuronas magnocelulares adyacentes; tercero, la retracción de los pituicitos, permitiendo con ello el acceso de los terminales axonales al espacio perivascular; cuarto, la sustitución de la actividad eléctrica irregular y lenta de las neuronas supraópticas por un ritmo rápido de actividad continua, con descargas ocasionales de alta frecuencia, y quinto, la aparición de síntesis de proteínas, en particular de las hormonas arriba indicadas y sus precursores.

Todos estos cambios ocurren de forma concomitante con la respuesta fisiológica apropiada (por ejemplo, la retención de agua en los riñones o el aumento de la presión mamaria). Se trata de cambios reversibles. Además, confieren al organismo la posibilidad de sobrevivir en ambientes con humedad variable y a procrear en ellos con éxito.

Sinaptogénesis reactiva

Los ciclos de formación y regresión sinápticos observados por Speidel durante el desarrollo del



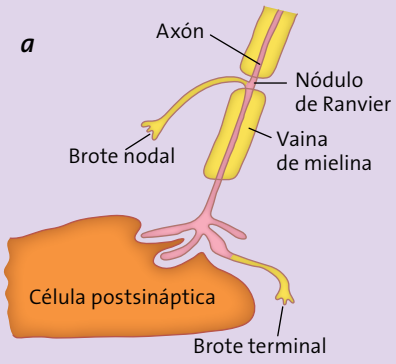
UNIDAD NEURONA-GLÍA
La plasticidad del sistema nervioso solo puede comprenderse si tomamos en consideración las funciones complementarias de los componentes celulares esenciales del tejido, o sea, neuronas, células gliales y capilares sanguíneos.

renacuajo y por otros investigadores en el sistema hipotalámico o en el núcleo rojo de mamíferos adultos son casos claros de renovación sináptica inducida por estímulos naturales. Desde principios del siglo XX, diversos investigadores, entre otros Cajal y Jorge Francisco Tello, discípulo del primero, han venido proponiendo que la plasticidad opera en el sistema nervioso durante toda la vida del organismo. Las ventajas adaptativas resultantes de una renovación de sinapsis eficaz en las estructuras nerviosas asociadas al aprendizaje y la memoria pueden inferirse de las modificaciones conductuales que causan y de sus consecuencias evolutivas, entre ellas, el éxito de la especie humana.

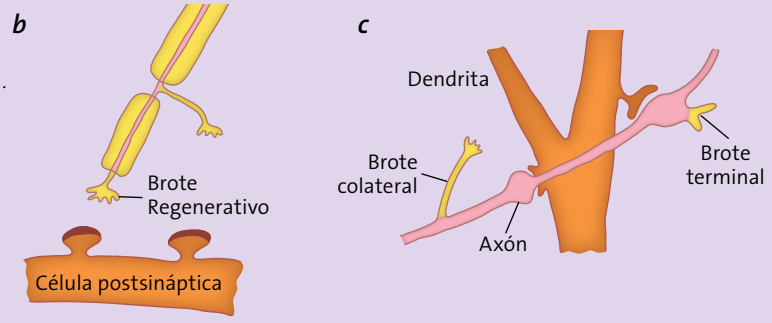
No resulta fácil demostrar, por vía experimental, la renovación espontánea de sinapsis en el SNC de mamíferos adultos. A diferencia de la cola del renacuajo utilizada por Speidel, el sistema nervioso central de los mamíferos adultos se resiste *in vivo* a la observación microscópica repetida. En un mismo animal, la observación de estructuras que implican la renovación de sinapsis ocurre en forma de «instantáneas»; las estructuras a que aludimos son axones en proceso de degeneración junto con otros en proceso de crecimiento o estructuras postsinápticas (en particular, densidades postsinápticas) desocupadas. Al no ser consecutivas en el tiempo, tales observaciones solo pueden considerarse pruebas circunstanciales de la existencia de renovación de sinapsis.

Los registros electrofisiológicos podrían ayudarnos a detectar la renovación sináptica en el animal vivo, en condiciones adecuadas. Pero cabe tal cúmulo de interpretaciones alternativas que resulta muy raro poder llegar a una conclusión tajante. Para establecer la presencia de renova-

Brotes axonales



En el sistema nervioso de mamíferos adultos, los nuevos terminales son, en general, brotes derivados de axones preexistentes. Los diversos tipos de brotes axonales se clasifican de acuerdo con el lugar del axón original: los brotes nodales nacen en los nódulos de Ranvier de las fibras mielinizadas. En el caso más general, estos brotes se denominan colaterales, en particular si el axón originario carece de mielina. Los brotes terminales o ultraterminales se originan en el botón terminal. La figura esquematiza su apariencia en dos casos: *a*) en la unión neuromuscular; *c*), en una sinapsis típica del sistema nervioso central, formada entre un axón y una espina dendrítica. Si un axón es interrumpido por una lesión, el muñón terminal puede originar brotes regenerativos (*b*).



ción sináptica se requieren estudios anatómicos y electrofisiológicos concomitantes.

Dadas las dificultades técnicas, en los últimos decenios del siglo XX, las investigaciones se centraron en los sistemas en los que esta renovación se iniciaba mediante la inducción de un estímulo experimental, para analizar luego las respuestas expresadas. La perturbación experimental que produce las respuestas más intensas y reproducibles son las lesiones. En coherencia con ello, una de las estructuras del SNC objeto de mayor atención fue el giro dentado del hipocampo.

El hipocampo es una estructura cortical implicada en el aprendizaje y la memoria. De una composición anatómica bastante más sencilla que la neocorteza, predominan en esta formación bilateral dos tipos de neuronas, las piramidales y las granulares. Las primeras dominan en el hipocampo propiamente dicho, en tanto que las granulares lo hacen en el giro dentado. En el hipocampo, el aferente extrínseco más abundante son axones excitatorios procedentes de la corteza entorrinal.

La destrucción unilateral de la corteza entorrinal conduce a la pérdida del 90 por ciento de las sinapsis en los dos tercios externos de las células granulares del giro dentado ipsilateral a la lesión. Esta desaferentación masiva constituye, a su vez, la señal desencadenante de sinaptogénesis reactiva, que conduce a la restitución de las sinapsis perdidas a partir de brotes colaterales de los axones no afectados por la lesión. Estos brotes tienen que cruzar áreas parcialmente desaferentadas para alcanzar sus dianas sinápticas, restringidas a las ocupadas durante el desarrollo. El crecimiento de los brotes axonales reactivos guarda una correlación temporal con cambios morfológicos y moleculares en las células gliales y las neuronas granulares.

En los últimos años hemos asistido a una convergencia singular de avances espectaculares en las técnicas de análisis de imagen, en microscopía y en potencia de los ordenadores, unidos a las técnicas de biología molecular. Tales progresos han posibilitado la incorporación de marcadores proteicos fluorescentes en las sinapsis y la observación *in vivo*, a tiempo real, de estructuras pre y postsinápticas.

Renovación sináptica: primer paso

Los estudios de sinaptogénesis reactiva, llevados a cabo en el sistema descrito u otros similares, han demostrado que los mecanismos de renovación de sinapsis que operan en el adulto son esencialmente los mismos que ya actuaron durante el desarrollo. La mayor diferencia parece estribar en que, durante el desarrollo, aumenta el número neto de sinapsis, mientras que en el adulto predomina el proceso de sustitución.

La primera etapa en el proceso de renovación sináptica es la desconexión de las sinapsis existentes. Este paso es análogo, al menos formalmente, a la eliminación de sinapsis que se observa durante el desarrollo. En el adulto ocurren, como mínimo, dos procesos de desconexión: en uno de ellos los terminales presinápticos degeneran; este proceso tiene lugar lentamente y los estadios intermedios pueden observarse al microscopio.

El otro proceso, mucho más rápido, con una duración máxima de unas pocas horas, es reversible; sucede sin degeneración de terminales. Intervienen las células gliales, que interponen finos pseudópodos entre los elementos pre y postsinápticos. La desconexión de sinapsis a través de ese segundo proceso se asemeja al control fisiológico

de la secreción de hormonas por terminales hipotalámicos, así como a la pérdida de aferentes en las neuronas axotomizadas.

No se conocen bien los detalles moleculares de estos dos procesos. Se sospecha que en la degeneración espontánea de terminales se halla implicada la degradación programada del citoesqueleto neuronal: los microtúbulos y neurofilamentos, cuya polimerización está, a su vez, controlada por la concentración intracelular de calcio. Puesto que la actividad sináptica conlleva variaciones considerables en la concentración de Ca^{2+} intraneuronal y esta interacciona con la propagación de olas de Ca^{2+} en los astrocitos, es fácil imaginar que el nivel de actividad sináptica controla la vida media de las terminaciones nerviosas.

Segunda etapa

El proceso complementario a la desconexión de sinapsis es la formación de nuevos contactos sinápticos. Este proceso implica el crecimiento de axones, dendritas o ambos, con la posterior diferenciación de las estructuras características de las sinapsis maduras. La formación de brotes axonales demanda dos requerimientos esenciales: la presencia de factores de crecimiento y la existencia de un sustrato apropiado para la adhesión y crecimiento de las nuevas fibras.

Los factores de crecimiento son sustancias que las neuronas requieren para sobrevivir y diferenciarse. Muchas sustancias ayudan a mantener vivas las células nerviosas; entre otras, la glucosa o los iones potasio. Pero la característica distintiva de los factores neurotróficos estriba en que actúan a concentraciones muy bajas (del orden de 10^{-12} M) y suelen ser polipéptidos de peso molecular bastante pequeño.

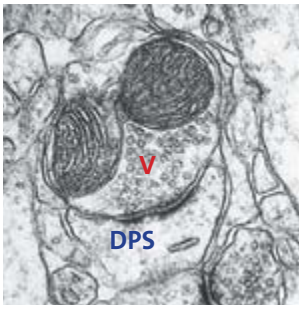
Existen varias familias de factores neurotróficos, cada una de ellas específica para un grupo neuronal definido. Así, el factor de crecimiento nervioso (FCN) es el miembro más conocido de las neurotrofinas, una familia de factores esenciales para la supervivencia de las neuronas simpáticas y sensoriales. Los factores neurotróficos no inician, en general, el brote de neuritas (axones y dendritas). Se limitan a permitir que las neuronas sobrevivan y reciban instrucciones de factores específicos, responsables de la aparición de modificaciones tanto estructurales como funcionales.

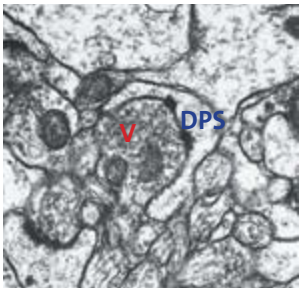
Cuando se estudia la renovación de sinapsis en el adulto importan tres clases de factores instructivos: uno, los factores neuritogénicos, que causan la aparición de brotes de neuritas; dos, los factores quimiotácticos o direccionales, que encauzan la orientación del crecimiento de las neuritas; y tres, los factores que dirigen la elección de neurotransmisor, de interés en la maduración de las sinapsis.

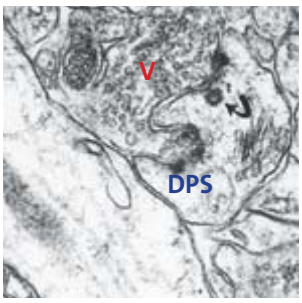
En el estado actual de información sobre factores de crecimiento se ha generado cierta confusión, porque algunos factores desarrollan varias actividades de estas. Así, el primer factor conocido, el FCN, descrito en 1951 por Rita Levi-Montalcini y Viktor Hamburger, es neurotrófico para neuronas simpáticas, para algunas neuronas sensoriales y para las neuronas colinérgicas del SNC. Para las neuronas simpáticas, el FCN constituye también un factor neuritogénico y quimiotáctico. La laminina, una proteína de la membrana basal de alto peso molecular, puede, por sí misma o asociada a un proteoglicano tipo heparan-sulfato, iniciar la formación de neuritas, lo mismo durante el desarrollo que tras una lesión. Además, en el caso de las neuronas sensoriales, el FCN evidencia una eficacia mayor como factor neurotrófico y neuritogénico cuando está asociado a la laminina. Se conocen ya otros factores neurotróficos específicos para motoneuronas y otros tipos de neuronas del SNC.

Hasta 1982 se vino admitiendo que los factores de crecimiento eran moléculas exclusivas del sistema nervioso periférico o, como mucho, del sistema nervioso central durante el desarrollo embrionario. Sin embargo, ese mismo año, Keith A. Crutcher y Frank Collins, de la Facultad de medicina de la Universidad de Utah, e independientemente el autor (Nieto Sampedro) y sus colaboradores aportaron pruebas convincentes de la presencia de los factores neurotróficos en el SNC posnatal.

Por esas fechas, Yves-Alain Barde, por entonces en el Instituto Max Panck de Psiquiatría, y su grupo purificaron un nuevo factor trófico, presente en cerebro porcino. Un poco más tarde, demostramos la presencia de esa clase de factores en el cerebro adulto, donde probablemente median la plasticidad sináptica durante la sinaptogénesis reactiva. Desde entonces, estos resultados se han ratificado y extendido. Merced a la maduración de la neurobiología molecular se han purificado, clonado y secuenciado nuevos factores tróficos. Ha comenzado su agrupación sistemática en familias con estructuras y actividades biológicas afines.



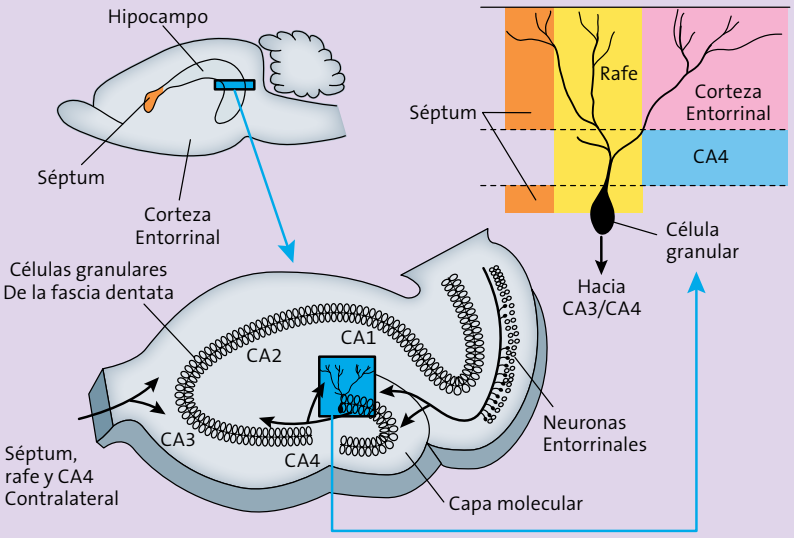




DENSIDADES SINÁPTICAS
Los componentes mas característicos de las sinapsis maduras del hipocampo de mamíferos adultos son las densidades postsinápticas (DPS) en dendritas y soma y las vesículas presinápticas (V) en los terminales axonales.

Histología del hipocampo

El hipocampo es una de las estructuras corticales cuya anatomía y plasticidad han merecido mayor atención por parte de los investigadores. Está formado por dos estructuras principales, el hipocampo propiamente dicho y el giro dentado. Las células granulares predominan en el giro dentado, mientras que en el hipocampo abundan las células piramidales. Los aferentes extrínsecos más importantes proceden de la corteza entorrinal y del séptum. La inervación del giro dentado se muestra a la derecha en mayor detalle. El área ocupada por el árbol dendrítico de las células granulares se denomina capa molecular. Más del 90 por ciento de las sinapsis en los dos tercios externos de la capa molecular están formadas por aferentes procedentes de la corteza entorrinal. En el tercio de árbol dendrítico más cercano al soma, la mayoría de los aferentes proceden de las células piramidales del área CA4 del hipocampo. Las fibras procedentes del séptum terminan en una capa cercana al cuerpo celular y en la capa molecular externa. Los escasos aferentes que llegan del rafe se distribuyen homogéneamente por todo el giro dentado.



Dentro de los avances para elucidar la acción de los factores neuritogénicos, el más significativo ha sido la vinculación de los modos de acción de las proteínas neuritogénicas con los de los factores tróficos. Se lo debemos a Frank S. Walsh, por entonces en el UMDS de Londres, y su equipo. Descubrieron que las proteínas de adhesión intercelular con actividad neuritogénica operaban a través de un dominio compartido con la tirosincinasa del receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FCF).

Iones calcio

Aunque se conocen ya las líneas generales del mecanismo de acción de los factores neurotróficos, quedan por esclarecer aspectos moleculares. La unión de un factor a su receptor, una macromolécula con actividad enzimática tirosincinasa, inicia una cadena de reacciones en la neurona que comienza con la activación, por autofosforilación, de la tirosincinasa receptora. Se trata del primer paso en una secuencia de fosforilación de proteínas, implicadas en la regulación de la concentración intracelular del Ca^{2+}.

Debe tenerse en cuenta que la regulación exacta de los niveles de Ca^{2+} intracelular resulta crítica, pues repercute en procesos neurales básicos, frecuentemente contradictorios: metabolismo, aprendizaje y apoptosis. Bastan unas mínimas diferencias en los niveles de calcio para que la célula viva o muera. La homeostasis del Ca_2 está rigurosamente controlada por múltiples sistemas dotados de la precisión necesaria.

Volviendo a la relación entre aprendizaje, memoria y factores de crecimiento, la concentración de Ca^{2+} es el punto de confluencia de la potenciación sináptica de larga duración, PLP, y de la polimerización y organización del citoesqueleto, o sea, del crecimiento de neuritas. Una actividad neuronal normal mantiene la producción normal de factores neurotróficos; un tratamiento con niveles fisiológicos de factores neurotróficos aumenta la eficacia sináptica.

Dos son las fuentes principales de factores de crecimiento: las células postsinápticas (otra neurona, una célula muscular o una célula glandular) y las células gliales. Importa saber que la actividad biológica de los factores tróficos requiere, a menudo, la colaboración de dos de ellos al menos, de origen celular complementario.

En las células postsinápticas, la producción de factores de crecimiento viene regulada por la inervación y por su consecuencia, la actividad eléctrica. La producción trófica decae cuando culmina la inervación, para aumentar tras la denervación parcial o total. Ello explica por qué en el SNC los brotes axonales solo crecen hasta distancias cortas y por qué, cuando se facilita su crecimiento hasta distancias más largas, los terminales no se adentran en el tejido del SNC: después de una lesión, los brotes axonales de origen local repueblan rápidamente los sitios postsinápticos vacantes, deteniendo la producción de factores de crecimiento por las células desaferentadas.

Veamos qué acontece con la glía, la otra fuente principal de factores de crecimiento. Tras una lesión de la corteza entorrinal, el curso temporal

de la astrocitosis en el hipocampo mantiene una estrecha correlación con el curso temporal del aumento de los factores neuritogénicos en esta estructura, así como con la cinética de neuritogénesis de las fibras comisurales.

Hasta hace muy poco, solo podían obtenerse datos indirectos sobre las células productoras de factores y las células diana de la acción de estos péptidos. Se recababan a través de experimentos sencillos, en los que se examinaba por un lado, *in vivo*, la anatomía de la respuesta celular y por otro, *in vitro*, la producción de factores de crecimiento. En la actualidad, sin embargo, tras el clonaje de muchos factores tróficos y de sus receptores, se puede comprobar directamente su lugar de producción y acción, mediante experimentos de hibridación *in situ*.

Etapa final

La fase final de la renovación de sinapsis corresponde a la maduración de los nuevos contactos sinápticos. En la unión neuromuscular, la agrina, proteína de la membrana basal, induce la agrupación de los receptores del neurotransmisor acetilcolina en la membrana postsináptica. Además, después de axotomizar las neuronas motoras, los componentes de la membrana basal del músculo previamente inervado pueden, por sí solos, acotar el sitio preciso donde los terminales regenerativos van a formar los nuevos contactos. En este caso, la membrana basal del músculo dirige también la formación y diferenciación de uniones neuromusculares maduras, con aparición de vesículas presinápticas y de plegamientos postsinápticos.

El sistema nervioso central carece de lámina basal propiamente dicha. Pero la agrina y los abundantes proteoglicanos extracelulares podrían desempeñar un papel análogo, organizando la formación de nuevas sinapsis. De hecho, el cerebro contiene moléculas solubles capaces de inducir la aparición de características postsinápticas en la membrana basal del músculo.

Las estructuras más arquetípicas de una sinapsis madura en el SNC son los paquetes de neurotransmisor, las vesículas presinápticas de los terminales axonales y las densidades postsinápticas (DPS) en las espinas dendríticas.

Cuando observamos al microscopio electrónico el SNC adulto, aparecen resaltadas las DPS. Estas estructuras subsinápticas muestran, durante la renovación de sinapsis, el dinamismo de las sinapsis a las que pertenecen. Según el lugar que ocupe en el SNC, cuando una sinapsis pierde su componente presináptico, la DPS correspondiente se conservará o desaparecerá a las pocas horas de la deaferentación.

Lo mismo que las sinapsis, las DPS se hallan implicadas en un ciclo de renovación, cuyos estadios intermedios se aprecian al microscopio electrónico. Uno de estos estadios es una DPS con perforaciones e indentaciones múltiples, que probablemente se degrada en pequeños fragmentos, cada uno de los cuales originará una nueva espina dendrítica y, tal vez, una nueva sinapsis.

Señales breves, efectos duraderos

La renovación sináptica podría desempeñar un papel clave en los procesos de aprendizaje y memoria. En ambos, las pruebas y la propia historia personal nos indican que los efectos de estímulos de muy corta duración pueden persistir largo tiempo. Percepciones que duraron segundos o décimas de segundo en un momento de nuestra vida se recuerdan muchos años más tarde.

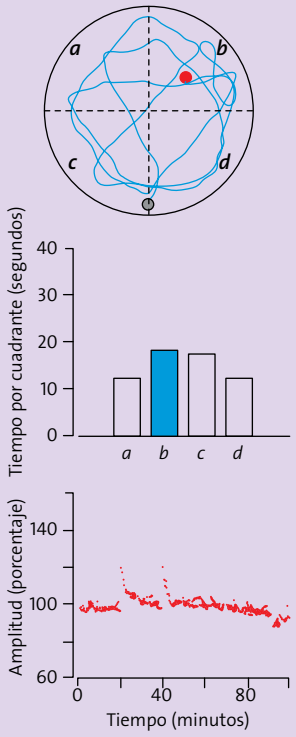
La formación de sinapsis y su renovación constituyen el engrama (registro neural de larga duración). Las cuestiones principales del aprendizaje y la memoria son los mecanismos de su formación y modificación, o sea, la traducción de un estímulo breve en un registro duradero modificable. El estímulo que inicia la renovación natural de sinapsis es una estimulación fisiológica, eléctrica, repetida, que activa una sinapsis hebbiana. El mismo proceso que refuerza la eficacia de esa sinapsis debe traducirse en un cambio morfológico en un momento posterior. Propuesta ya por Cajal a principios del siglo XX, esta idea la comparten ahora numerosos investigadores, entre ellos, el autor.

La etapa final de la renovación de sinapsis corresponde a la maduración de los nuevos contactos sinápticos

La sinapsis hebbiana se llama así en honor de Donald Hebb. En 1949, Este psicobiólogo de la cognición postuló que una sinapsis que se usa repetidamente, se refuerza, y adquiere mayor eficacia. Así reforzada, su umbral de estimulación desciende, es decir, para ser activada la sinapsis necesita estímulos de menor intensidad que los necesarios originalmente; o, recibiendo el mismo estímulo, produce una respuesta de mayor amplitud.

En 1973 Tim Bliss, entonces en el Instituto Nacional para la Investigación Médica en Londres, y su equipo acometieron registros electrofisiológicos de neuronas del giro dentado del conejo que se estimulaban de manera repetida a través de la corteza

Aprendizaje y potencial de acción



La potenciación a largo plazo (PLP) en el hipocampo ocurre concomitantemente con el aprendizaje. La ilustración recoge los resultados de un ensayo con ratas entrenadas para nadar en una piscina circular llena de una solución acuosa opaca. Si querían descansar debían encontrar la plataforma sumergida (*arriba, en rojo*). Las trayectorias seguidas por los múridos (*línea irregular, arriba*) se registraron con una cámara de televisión acoplada a un ordenador que calculaba el tiempo que el individuo permanecía en cada cuadrante (*histograma central*). Si la plataforma se retiraba, los animales entrenados nadaban en el cuadrante donde la plataforma solía encontrarse (*izquierda*). En cambio, los roedores a los que se había implantado una cánula que infundía, vía intraventricular, un antagonista del ácido N-metil-D-aspártico no parecían aprender la situación de la zona de descanso, a juzgar por la naturaleza no dirigida de sus trayectorias de natación. Asimismo, la falta de aprendizaje se reflejaba en que nadaban tiempos equivalentes en los cuatro cuadrantes. Las ratas entrenadas que habían aprendido la localización de la plataforma (*abajo*), presentaban un PLP en la proyección entorrinal al giro dentado. El antagonista D,L-APV (5-aminofosfonovalerato) bloqueaba la inducción de la potenciación a largo plazo.

entorrinal. Descubrieron cambios sinápticos acordes con los postulados por Hebb. Denominaron a ese proceso potenciación de larga duración o a largo plazo (PLP). Contamos ya con un arsenal de pruebas que asocian con la PLP el mecanismo de almacenaje de algunos tipos de memoria, sobre todo en el hipocampo. Otras sinapsis de lugares del SNC diferentes, así como sinapsis inhibitorias, pueden potenciarse también. Por fin, parece muy probable que la PLP constituya uno de los primeros pasos en la renovación de sinapsis.

Bases bioquímicas de la PLP

La potenciación a largo plazo se induce convenientemente mediante la activación simultánea de una población de sinapsis a frecuencias entre 20 y 200 hercios. Esta estimulación tetanizante aporta el requerimiento esencial de Hebb: actividades concomitantes pre y postsinápticas. La fuerte despolarización de la neurona postsináptica ocurre en un momento en el que aún queda en la sinapsis una concentración del neurotransmisor liberado, suficiente para actuar sobre los receptores postsinápticos.

En el hipocampo, las sinapsis capaces de potenciación son excitatorias y glutamatérgicas. Utilizan, pues, el glutamato como neurotransmisor. El glutamato liberado en los terminales axonales actúa sobre dos tipos de receptores coexistentes en las espinas dendríticas: los de tipo AMPA (que responden preferentemente al agonista AMPA) y los de tipo NMDA (que responden preferentemente al agonista NMDA, N-metil-D-aspartato).

En la transmisión sináptica habitual, la llegada de un potencial de acción al terminal axonal induce la liberación de glutamato; este, al actuar sobre los receptores postsinápticos de tipo AMPA, provoca el paso de corriente postsináptica despolarizante a través de canales de Na^+. Los receptores tipo NMDA, por el contrario, contribuyen poco a la despolarización postsináptica, porque en el potencial de reposo de la membrana, el canal asociado a este receptor se encuentra bloqueado por iones Mg^{2+}. Sin embargo, cuando se producen estímulos repetidos que despolarizan la membrana postsináptica, el Mg^{2+} se disocia del receptor de NMDA que, libre, facilita el paso a iones Ca^{2+} y Na^+. Por tanto, el receptor de tipo NMDA puede considerarse un detector molecular de coincidencia voltaje dependiente, que permite la entrada de Ca^{2+} en la neurona postsináptica cuando la actividad aferente sucede en conjunción con la despolarización. Aunque se acepta que la PLP se inicia postsinápticamente, se discute la contribución e importancia de los cambios en la eficacia del aferente presináptico.

Gracias a la disposición anatómica de los circuitos neuronales del hipocampo y de los aferentes de la corteza entorrinal, un tren de estímulos corticales inicia una estimulación recurrente, repetitiva del circuito con la frecuencia adecuada para inducir PLP. Para reforzar la transmisión sináptica resultan imprescindibles la despolarización y el aumento de los niveles de Ca^{2+} intracelular postsinápticos.

Sin embargo, dos procesos subsecuentes parecen esenciales para asegurar la durabilidad de la potenciación. Primero, la regulación adicional de los niveles de Ca^{2+} intracelular, que se logra por activación de receptores metabotrópicos, que afectan al metabolismo. El segundo es la activación de reguladores de transcripción y síntesis de

proteínas. En ausencia de ambos, el reforzamiento sináptico dura muy poco, menos de una hora.

La activación de receptores metabotrópicos desencadena cascadas enzimáticas intracelulares, mediadas por mensajeros secundarios: Ca^{2+}, AMP cíclico, GMP cíclico y productos de la degradación de fosfolípidos, como inositol fosfatos y ácido araquidónico. Cuando se permite que el proceso de PLP continúe sin perturbaciones, la elevada concentración intracelular de Ca^{2+} activa las proteína cinasas, enzimas implicadas en la fosforilación de proteínas. Algunas de estas proteínas son factores de transcripción que requieren la fosforilación para cumplir su función.

Entre las cinasas que han despertado mayor atención deben mencionarse la proteina cinasa C presináptica (PKC) y la proteincinasa II-dependiente de Ca^{2+} y calmodulina (CaMKII), una proteína postsináptica abundante en las espinas dendríticas. Para la consolidación de la memoria de larga duración, el factor de transcripción crítico es CREB, fosforilado por la CaMK IV en respuesta a factores de crecimiento, y por la proteincinasa A dependiente de AMP cíclico. Por último, destaca la intervención de una tirosincinasa capaz de fosforilar los receptores de glutamato tipo NMDA durante la inducción de PLP.

Primero en el cerebelo, luego en el hipocampo, se observó un fenómeno electrofisiológico equivalente, aunque opuesto a la PLP. Nos referimos a la depresión sináptica de larga duración (DLP). La DLP revierte la potenciación de las sinapsis sometidas a PLP mediante un mecanismo similar al que induce PLP. Necesita también una elevación en el nivel de Ca^{2+} intracelular y la estimulación prolongada (3 a 15 minutos), en este caso a bajas frecuencias (de 1 a 2 hercios).

Sin embargo, el aumento en la concentración de Ca^{2+} intracelular es mucho menor que tras la estimulación tetanizante. Por eso mismo, en lugar de activarse las cinasas interviene la calcineurina, una fosfatasa con alta afinidad para Ca^{2+}, lo que conduce a la defosforilación específica de proteínas. La depresión sináptica de larga duración podría guardar relación con el olvido selectivo, un fenómeno psicológico fundamental.

Potenciación sináptica

Aunque la correlación entre PLP, aprendizaje y variaciones en el número y morfología de las espinas dendríticas se conoce desde hace varios años, tardó en lograrse una prueba directa de dicha vinculación. Según parece ahora, los cambios morfológicos postsinápticos constituyen una consecuencia razonable de la síntesis de proteínas, requerida en la célula postsináptica para estabilizar la PLP.

Menos obvio, sin embargo, resulta el mecanismo de comunicación entre el componente postsináptico y el presináptico. Dos mensajeros retrógrados, capaces de informar al terminal presináptico sobre el estado del componente postsináptico, son el óxido nítrico y el ácido araquidónico. Producido el primero por una sintasa dependiente de Ca^{2+} y calmodulina, se genera el segundo por la fosfolipasa A_2, también dependiente de Ca^{2+}. Ambos mensajeros parecen actuar incrementando la liberación del neurotransmisor.

A partir de aquí, los posibles mecanismos de inducción de cambios morfológicos sinápticos asociados a la PLP pertenecen todavía al terreno de las hipótesis. La síntesis de factores neurotróficos aumenta de forma drástica tras una estimulación capaz de producir PLP, aumento que persiste desde 24 horas hasta 7 días tras estimulación epileptiforme.

Según nuestros estudios, la clave de la traducción de experiencias conductuales en cambios morfológicos se halla muy probablemente en la convergencia de los niveles de Ca^{2+} controlados por la actividad eléctrica (mediada por canales iónicos regulados por neurotransmisor) y por señales metabólicas o de crecimiento (reguladas por receptores metabotrópicos y factores de crecimiento).

En resumen, la plasticidad del sistema nervioso central de los mamíferos está dirigida a potenciar los procesos de aprendizaje y memoria. La sinaptogénesis reactiva permite, como mucho, la reparación espontánea de pequeñas lesiones con la ayuda de brotes terminales y los mecanismos que operan en la renovación sináptica. Por su parte, las propiedades de la glía del SNC en los vertebrados, entre ellos los humanos, conducen más bien a la inhibición que a la promoción del crecimiento axonal.

Manuel Nieto Sampedro *es doctor en bioquímica y microbiología y profesor de investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, en el departamento de plasticidad neural del Instituto Cajal de Madrid.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 4

Para saber más

Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés. S. Ramón y Cajal, vol. II. Editado por el CSIC, vol. II, capítulo 36, págs. 863-890, Madrid, 1952.

Brain function, synapse renewal and plasticity. C. W. Cotman y M. Nieto Sampedro en *Annual Review of Psychology*, vol. 33, págs. 371-401, 1982.

Cell biology of synaptic plasticity. C. W. Cotman y M. Nieto Sampedro en *Science*, vol. 225, págs. 1287-1294, 1984.

LTP and LTD: Dinamic and interactive processes of synaptic plasticity. R. C. Malenka, en *The Neuroscientist*, vol. 1, págs. 35-42, 1995.

Plasticidad neural: Del aprendizaje a la reparación de lesiones. M. Nieto Sampedro en *Arbor*, n.º 602, págs. 89-126, 1999.

Sinapsis tripartita

Durante decenios se supuso que la neuroglía desempeñaba una simple función de soporte de las neuronas. Nuevos hallazgos indican que las células de la glía intervienen de una manera activa en el procesamiento cerebral de la información

GERTRUDIS PEREA Y ALFONSO ARAQUE

EN SÍNTESIS

Comunicación bidireccional

1 Los astrocitos desempeñan una actividad importante en numerosos aspectos del desarrollo, el metabolismo y la patología del sistema nervioso.

2 La estrecha relación física entre neuronas y astrocitos favorece su interacción.

3 Los astrocitos no solo responden a la actividad neuronal, también pueden enviar señales de comunicación a las neuronas. En otras palabras, existe una comunicación entre neuronas y astrocitos.

La máquina más poderosa, capaz de cruzar océanos, ver más allá de Orión, viajar en el tiempo y comprender el universo, en breve, nuestro cerebro, no es sino un conjunto exquisitamente organizado de células, cuya función consiste en comportarse como un procesador de la información que recibe del medio y de su propia actividad y en elaborar diferentes respuestas biológicas. Consta de dos grandes tipos de células: las neuronas y las células gliales o neuroglía.

Desde la primera descripción de las células gliales por Rudolf Virchow en 1846, la función original atribuida a la neuroglía fue la de ser el aglutinante (el significado en griego de glía) del sistema nervioso (SN). La investigación posterior subdividió las células gliales en varios grupos: oligodendrocitos y células de Schwann (responsables de la formación de la vaina de mielina que envuelve los axones neuronales en el sistema nervioso central y periférico, respectivamente), microglía (con funciones fagocíticas implicadas en procesos inflamatorios) y astrocitos, el subtipo glial más abundante en el sistema nervioso central. Sobre los astrocitos centraremos nuestra exposición.

Desde los estudios iniciales, las neuronas se consideraron los elementos celulares responsables de la elaboración y transmisión de información. A ello contribuyó la aceptación de que la actividad nerviosa tenía un sustrato eléctrico y que las neuronas eran células eléctricamente excitables. A la neuroglía se le reservaba la misión única de soporte trófico y estructural de las neuronas.

Frente a la teoría del relleno de la función glial, imperante a finales del siglo XIX, Santiago Ramón y Cajal contrapuso en 1899 la teoría del aislamiento, que concedía un papel activo a los astrocitos en la fisiología neuronal [*véase* «El ayer y hoy de los astrocitos», por A. Araque y M. Navarrete, *en este mismo número*].

Sin embargo, ante la falta de herramientas y técnicas experimentales que aportaran datos sobre la auténtica función de los astrocitos, la idea de una función pasiva de la glía persistió en sus términos esenciales durante más de cien años.

En el último siglo, la función de los astrocitos se ha ampliado notablemente. Sabemos ya que desempeñan una actividad importante en numerosos aspectos del desarrollo, el metabolismo y la patología del sistema nervioso. Resultan decisivos, por ejemplo, en el soporte trófico y metabólico de las neuronas, la supervivencia, diferenciación y guía neuronal, la sinaptogénesis y la homeostasis cerebral. Ello no impedía que los astrocitos continuaran considerándose meras células de soporte trófico, estructural y metabólico de las neuronas, sin participación activa en el procesamiento y elaboración de información por el sistema nervioso.

Hubo que esperar a los años noventa del pasado siglo, al advenimiento de nuevas herramientas de estudio, para percatarse de la función crítica desempeñada por las células gliales. Las nuevas investigaciones se basan en técnicas y aproximaciones experimentales que tienen por objeto dilucidar los procesos y mecanismos fisiológicos responsables del funcionamiento de entidades orgánicas: células, tejidos u organismos. Tales herramientas, que podemos englobar bajo el término fisiolómica, se aplican a distintos niveles de complejidad (celular, sistémica o conductual).

Entre las nuevas técnicas se enumeran registros eléctricos en células individuales (***patch-clamp***), técnicas microscópicas novedosas (epifluorescencia para la imagen de los niveles intracelulares de

iones, microscopía confocal y de dos fotones, fotoestimulación con luz ultravioleta de compuestos enjaulados), técnicas de imagen cerebral *in vivo*, etcétera. Gracias a tales métodos de análisis, podemos ratificar la vigencia, cien años después, de la idea expresada en 1899 por Cajal. Repasaremos aquí las pruebas experimentales que respaldan la existencia de comunicación entre astrocitos y neuronas, y, por tanto, la participación activa de los astrocitos en el funcionamiento del sistema nervioso.

El ion calcio

A las células gliales se les negaba una participación activa en la fisiología del sistema nervioso porque carecían de la propiedad fundamental que poseían las neuronas, a saber, la excitabilidad eléctrica o capacidad de sufrir cambios en su potencial de membrana. Las variaciones del potencial de la membrana celular constituían el sustrato biofísico de la codificación de información neuronal y servían de base para los procesos celulares de transferencia de información en las neuronas. Las células gliales, en cambio, eran células inexcitables eléctricamente, que apenas presentaban pequeñas variaciones en su potencial de membrana. ¿Era cierto? No exactamente.

El desarrollo de nuevas técnicas de imagen permitió, a principios de los noventa, poner de manifiesto que los astrocitos, considerados hasta entonces células pasivas, evidenciaban una excitabilidad celular, que se apoyaba en variaciones intracelulares del ion calcio. Ese descubrimiento revolucionó nuestra visión de los astrocitos y su función en el sistema nervioso.

La excitabilidad celular de los astrocitos se presenta en forma de un aumento de la concentración citoplasmática de calcio. Actúa ese incremento a modo de señal intracelular, desencadenante de diversas respuestas celulares. La señalización por calcio puede presentarse espontánea o en respuesta a diferentes estímulos. Según veremos más adelante, resulta crucial que tal excitabilidad se desencadene por la actividad de las neuronas.

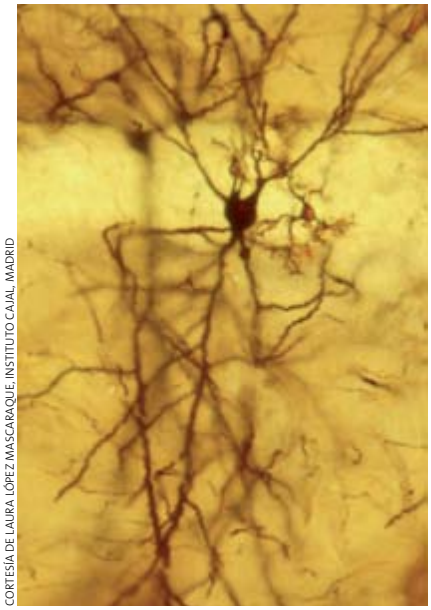
La señal de calcio puede propagarse en el interior celular (señal intracelular) o en diferentes astrocitos (señal intercelular con importantes consecuencias funcionales). Quedó patente la comunicación entre astrocitos a través de cultivos de los mismos, donde se demostró que los aumentos de calcio originados en una célula podían extenderse a las células vecinas y generar una onda de calcio. Las ondas de calcio creadas representarían una nueva forma de comunicación intercelular a larga distancia en el sistema nervioso.

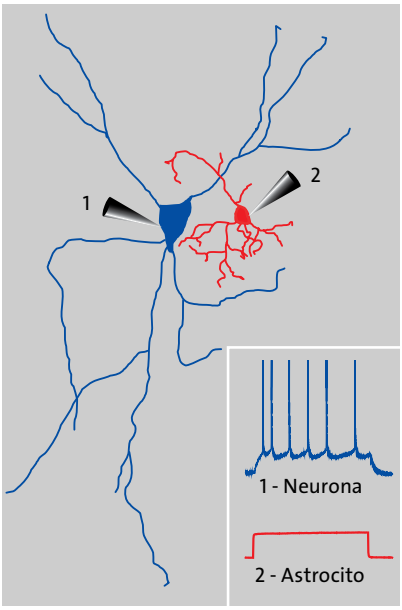
Estrecha relación sináptica

A lo largo del sistema nervioso central existe una íntima asociación entre las expansiones celulares de los astrocitos (procesos astrocitarios) y los elementos neuronales, sobre todo en las sinapsis, estructuras donde se produce la transferencia de

«NEUROGLÍA DE LA CAPA DE LAS PIRÁMIDES Y ESTRATO RADIADO DEL ASTA DE AMMÓN. HOMBRE ADULTO AUTOPSIADO TRES HORAS DESPUÉS DE LA MUERTE. CLORURO DE ORO». SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL, 1899. IMAGEN ORIGINAL CONSERVADA EN EL INSTITUTO CAJAL CSIC, MADRID

NEUROGLÍA DE CAJAL
Santiago Ramón y Cajal ilustró en 1899 una neuroglía de la capa de las pirámides y estrato del asta de Amón del cerebro de un hombre autopsiado tres horas después de la muerte. Utilizó el método del cloruro de oro, por entonces en boga.





CORTESÍA DE LAURA LÓPEZ MASCARAQUE, INSTITUTO CAJAL, MADRID

DISTINTAS RESPUESTAS
Micrografía que muestra una neurona y un astrocito de hipocampo. A la derecha, neuronas y astrocitos presentan distinto comportamiento eléctrico. Mientras que las neuronas generan potenciales de acción, los astrocitos responden pasivamente a estímulos que despolarizan la membrana celular.

información entre neuronas. La comunicación entre neuronas se produce mediante la liberación de neurotransmisores químicos desde la neurona presináptica, que provocan la activación de receptores específicos en la neurona postsináptica, con la consiguiente generación de respuestas eléctricas. El proceso de neurotransmisión descrito representa la principal forma de comunicación en el sistema nervioso.

La estrecha relación física entre neuronas y astrocitos entraña una adecuada disposición para su interacción funcional. Estudios llevados a cabo en distintas áreas cerebrales han demostrado que los neurotransmisores liberados por las terminales sinápticas pueden activar los receptores presentes en la membrana de los astrocitos, que desencadenan una señal de calcio astrocitaria. En otras palabras, existe una comunicación entre neuronas y astrocitos.

El aumento de calcio intracelular en astrocitos puede dar lugar a diferentes respuestas celulares, entre las que destaca la liberación de gliotransmisores. De notable interés fisiológico, estas moléculas transmisoras, segregadas por células gliales, pueden modular la excitabilidad neuronal y la transmisión sináptica. De ese modo, los astrocitos no solo responden a la actividad neuronal, sino que pueden también enviar señales de comunicación a las neuronas.

De la existencia de comunicación bidireccional entre astrocitos y neuronas ha surgido el concepto de sinapsis tripartita. En razón de la misma, la sinapsis constaría de tres elementos, a saber, los elementos pre y postsinápticos neuronales y los astrocitos adyacentes. En la sinapsis tripartita, los astrocitos desarrollan funciones activas como elementos reguladores en la transferencia de información en el sistema nervioso.

Aumento de calcio intracelular

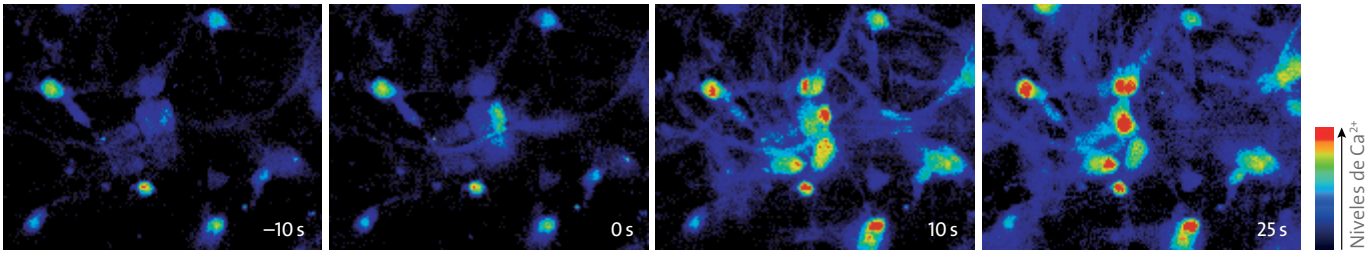
Entenderemos la naturaleza de la comunicación entre neuronas y astrocitos si tenemos en cuenta que estos últimos expresan en su membrana un amplio repertorio de receptores de distintos transmisores, cuya activación genera aumentos del calcio intracelular en los astrocitos. Ese incremento del ion les permite responder a diferentes neurotransmisores liberados por las neuronas en distintas regiones del cerebro.

Abundan las pruebas sobre la respuesta de los astrocitos a los neurotransmisores glutamato, GABA, acetilcolina, noradrenalina y óxido nítrico. Queda, sin embargo, por determinar el control que otros sistemas de neurotransmisores puedan ejercer sobre la excitabilidad de los astrocitos.

Se admite, desde hace tiempo y sin discusión alguna, que las neuronas constituyen los elementos celulares responsables del procesamiento de información en el sistema nervioso. Una característica fundamental de las neuronas, relacionada con el procesamiento de información, estriba en su capacidad de integrar la información procedente de múltiples sinapsis. Nos referimos al proceso en cuya virtud las neuronas, gracias a las propiedades intrínsecas de su membrana, se hallan capacitadas para sumar distintas entradas excitadoras e inhibidoras y elaborar una respuesta en función de ellas.

Hemos visto que los astrocitos responden con aumentos de calcio a la actividad neuronal. ¿Presenta la comunicación entre neuronas y astrocitos propiedades complejas características de la comunicación entre neuronas? En otras palabras, ¿pueden los astrocitos modular su señal de calcio, la base de su excitabilidad celular, en respuesta a distintas sinapsis? ¿Responden, por el contrario, de forma pasiva a la actividad neuronal?

En nuestro laboratorio del Instituto Cajal hemos abordado la cuestión. Investigamos las propiedades de la señal de calcio astrocitaria en respuesta a la estimulación de dos tipos de sinapsis que liberan diferentes neurotransmisores. Los astrocitos del hipocampo, región del cerebro relacionada con procesos de aprendizaje y memoria, responden



AUMENTO DE CALCIO
Generación y propagación de una onda de calcio en astrocitos del hipocampo.

de forma selectiva con aumentos del calcio intracelular a la activación de distintas sinapsis que liberan acetilcolina y glutamato. La estimulación simultánea de ambos tipos de sinapsis pone de manifiesto la capacidad de los astrocitos de procesar e integrar la información sináptica.

Cuando se activan simultáneamente las sinapsis de acetilcolina y glutamato, la respuesta de los astrocitos no es la suma lineal (aditiva) de las respuestas observadas cuando una y otra sinapsis se activan por separado. Si se activan a la vez a unas frecuencias relativamente altas, se observa una depresión de la señal de calcio astrocitaria, mientras que a bajas frecuencias de estimulación la respuesta astrocitaria se ve aumentada. En otras palabras, los astrocitos actúan como un control de ganancia, de manera que, cuando la actividad de dos sinapsis distintas es alta, su respuesta es reducida, mientras que cuando aquella es baja, su respuesta resulta amplificada. Así pues, la capacidad de integración de la información por los astrocitos se manifiesta como una modulación no lineal de la señal de calcio en respuesta a la actividad simultánea de distintas sinapsis.

La modulación de la señal de calcio puede generarse por aplicación directa de los neurotransmisores glutamato y acetilcolina en ausencia de actividad neuronal. Significa ello que la modulación de la señal de calcio depende de propiedades celulares intrínsecas de los astrocitos.

El fenómeno de modulación de la señal de calcio tiene lugar en los microdominios, unas regiones concretas de los procesos astrocitarios; por ese motivo podemos considerarlos la unidad elemental en la comunicación entre neurona y astrocito. Además, la modulación de la señal de calcio controla la propagación intracelular del calcio a lo largo del astrocito.

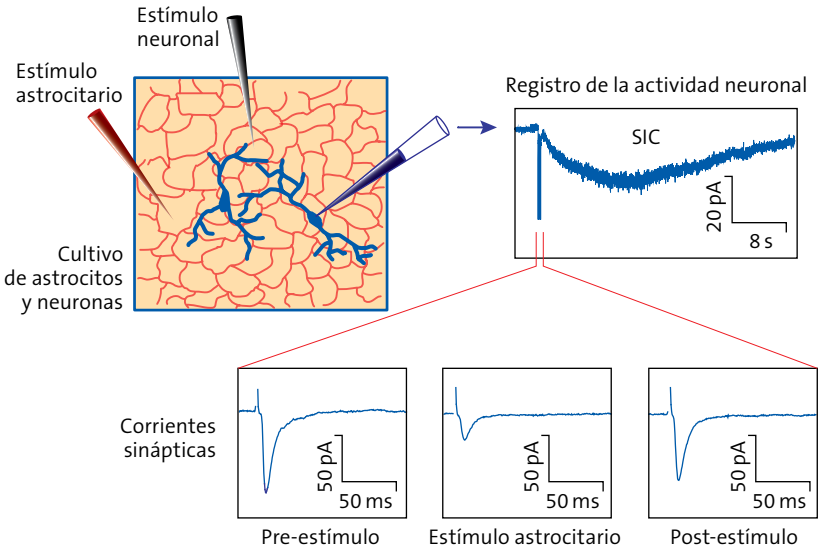
Se desconocen los mecanismos que determinan si esta señal de calcio queda limitada localmente en cada microdominio o si se extiende a otras regiones adyacentes. Lo que no impide que encierren un significado funcional relevante, ya que determinan la extensión de la señal intracelular que provoca la liberación de gliotransmisores por el astrocito y la consiguiente expansión espacial de los fenómenos de modulación de la actividad sináptica.

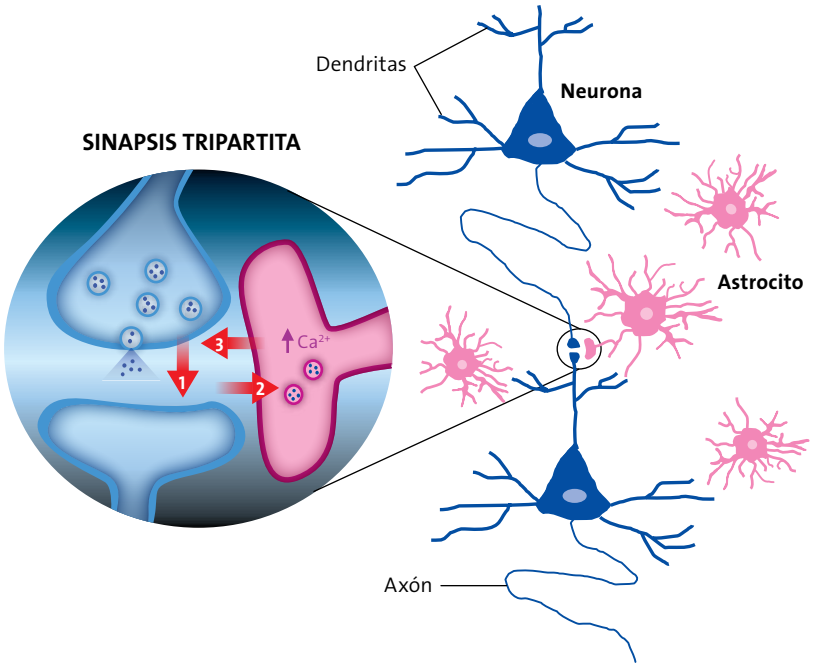
Del análisis histológico se desprende que un astrocito de hipocampo de rata adulta ocupa un volumen medio de unos 66.000 mm^3, y por tanto puede interaccionar con unas 140.000 sinapsis. Dicho de otro modo: un solo astrocito puede actuar sobre un número alto de sinapsis, moduladas de forma diferencial según la extensión de la señal de calcio intracelular; tamaña capacidad permite un sutil grado de comunicación entre astrocitos y neuronas.

Moduladores de la actividad neuronal

Conocida la existencia de excitabilidad en los astrocitos, era lógico preguntarse sobre las posibles consecuencias que las variaciones de calcio comportarían en la acción de las neuronas. La investigación de varios laboratorios, incluido el nuestro, ha demostrado que no solo las neuronas liberan neurotransmisores químicos, sino que los astrocitos pueden también liberar los gliotransmisores glutamato, ATP, D-serina, adenosina, GABA

FUNCIÓN SINÁPTICA
Los astrocitos modulan la actividad eléctrica neuronal y transmisión sináptica. El incremento del calcio en los astrocitos genera corrientes lentas de entrada (SIC) en las neuronas vecinas al liberar el gliotransmisor glutamato, lo que activa los receptores neuronales de dicho gliotransmisor. Las SIC provocan variaciones del potencial de acción (pA) en la membrana de la neuronas.





INFORMACIÓN REPARTIDA
Además del flujo de información entre los elementos neuronales (*1*), existe un flujo de información bidireccional entre neuronas y astrocitos (*2* y *3*).

o TNFα, cuando aumentan sus niveles de calcio intracelular.

Se han identificado, además, los mecanismos celulares y moleculares responsables de la secreción de tales moléculas transmisoras. Se trata de mecanismos en esencia idénticos a los de liberación de neurotransmisores por neuronas. Así, aunque en condiciones patológicas pueden existir mecanismos alternativos, la mayoría de los gliotransmisores son liberados por exocitosis vesicular regulada por los niveles de calcio intracelular.

Observamos, pues, que la señal de calcio en los astrocitos puede generar señales de retroalimentación hacia las neuronas. Vale decir: además de la comunicación descrita entre neuronas y astrocitos, estos pueden comunicarse con las neuronas, estableciéndose así una comunicación bidireccional entre astrocitos y neuronas. Igual que la comunicación entre neurona y astrocito se basa en el control neuronal de la señal de calcio astrocitaria, resulta clave dicha señal en los procesos de comunicación entre astrocito y neurona. A través de la liberación de gliotransmisores, la señal de calcio participa en la modulación de la excitabilidad neuronal y la transmisión sináptica.

La señalización entre astrocitos y neuronas puede manifestarse en las propiedades eléctricas de las neuronas. Nuestros estudios, iniciados en cultivos celulares de neuronas y astrocitos y confirmados en rodajas de cerebro de rata, han demostrado que el aumento del Ca^{2+} intracelular en los astrocitos genera, en las neuronas adyacentes, corrientes lentas de entrada (que bautizamos como SIC, del inglés *Slow Inward Current*), debidas a la liberación del gliotransmisor glutamato por los astrocitos y la consiguiente activación de receptores de glutamato en las neuronas. Estas SIC son responsables de variaciones del potencial de membrana neuronal. Por tanto, los astrocitos pueden modular la excitabilidad eléctrica de las neuronas.

Pero no solo la excitabilidad neuronal se halla bajo el control de la actividad de los astrocitos. La propia transmisión sináptica es modulada por gliotransmisores liberados por los astrocitos. En estudios realizados, en un principio, sobre cultivos celulares demostramos que el glutamato liberado por los astrocitos podía modular de forma transitoria las corrientes sinápticas, en otras palabras, los astrocitos podían regular la eficacia de la neurotransmisión, con la repercusión consiguiente en la transferencia de información entre neuronas.

Con la expresión *plasticidad sináptica* se alude a la capacidad del sistema nervioso para modificar de manera temporal o permanente la eficacia de la conexión sináptica entre las neuronas. Se producen fenómenos de plasticidad sináptica durante la maduración del sistema nervioso y después de la misma. Se les supone responsables de los procesos celulares de memoria y aprendizaje.

La posible participación de los astrocitos en los procesos de plasticidad sináptica de larga duración es objeto de interés de numerosos laboratorios, incluido el nuestro. La investigación sobre el hipotálamo de rata por el grupo de S. Oliet ha puesto de manifiesto que los cambios estructurales en la disposición física entre astrocitos y sinapsis que ocurren en distintos estados fisiológicos del animal (durante la lactancia) pueden regular la neurotransmisión en dicha región cerebral.

Los astrocitos del hipotálamo liberan el gliotransmisor D-serina, necesario para la neurotransmisión mediada por un tipo especial de receptor de glutamato denominado NMDA. En ratas que se encuentran en período de lactancia existe una retracción de los procesos astrocitarios y, por tanto, una reducción de la proximidad física entre astrocitos y sinapsis, lo que da lugar a una menor disponibilidad de D-serina por las sinapsis y, por tanto, a una menor activación de receptores de NMDA. En tales condiciones, queda mermada la

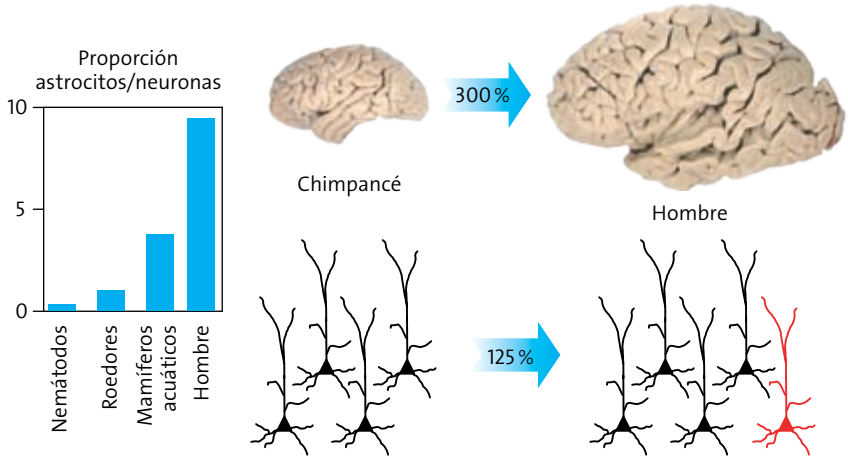
plasticidad de las sinapsis, lo que sugiere que la capacidad de aprendizaje y memoria de las sinapsis depende de su relación espacial con los astrocitos adyacentes.

Más allá de esos cambios plásticos de la neurotransmisión basados en cambios estructurales que regulan pasivamente la plasticidad sináptica, nuestros resultados experimentales llevados a cabo en rodajas de hipocampo de rata revelan que el aumento de calcio en astrocitos de hipocampo puede dar lugar a una modulación persistente de larga duración de la transmisión sináptica. Se daría, pues, una participación activa de los astrocitos en la generación de plasticidad sináptica.

La comunicación entre neuronas ocurre en milisegundos; la velocidad de propagación de la información por potenciales de acción a lo largo de los procesos neuronales es del orden de metros por segundo. En cambio, los procesos de excitabilidad y comunicación en que intervienen los astrocitos se desarrollan en escalas de tiempo y velocidades varios órdenes de magnitud superiores y más lentos (decenas de segundos y micras por segundo, respectivamente).

Sin duda, los mecanismos rápidos de transferencia de información tienen notables ventajas adaptativas y resultan esenciales en el reino animal, pero cabe conjeturar que los procesos lentos moduladores, como los descritos sobre los astrocitos, pueden ser idóneos para un exquisito ajuste y refinamiento en el procesamiento complejo de información y en los procesos de plasticidad; en definitiva, en las funciones superiores del SNC. Expresado llanamente, para huir de un león es necesaria la rápida conducción de información desde el sistema visual al sistema motor, mas para idear una trampa que nos permita cazar un león no se requiere rapidez, sino una gran capacidad de modulación de información. Quizás ahí resida la importancia de la comunicación entre astrocito y neurona.

Con todo, habrá que buscar pruebas que relacionen los procesos cognitivos con la actividad astrocitaria. Sabido es que, a lo largo de la escala filogenética, se multiplica el número de neuronas. Crece también la proporción de células gliales. Así, la proporción de células gliales respecto al número de neuronas es inferior a uno en nematodos, uno en roedores, cuatro en mamíferos acuáticos y alrededor de diez en primates. La mayor cantidad relativa de astrocitos se da en el cerebro humano; aquí la población de astrocitos decuplica la de neuronas.



MAS GLÍAS QUE NEURONAS

A lo largo de la escala evolutiva crece el número de astrocitos. El volumen cerebral de un hombre es un 300 por ciento mayor que el de un chimpancé; sin embargo, su número de neuronas es solo un 125 por ciento mayor.

Además, resulta una idea atrayente constatar que el volumen del cerebro humano es un 300 por ciento mayor que el de los otros primates; en cambio, su número de neuronas es solo un 125 por ciento mayor. Por tanto, la gran diferencia existente entre el volumen cerebral entre humanos y primates se debe no solo a un incremento en el desarrollo del neurópilo neuronal, sino también al aumento del número y la complejidad de los astrocitos.

En conclusión, la idea clásica de las células gliales en general y los astrocitos en particular como meras células de soporte trófico y estructural, sin función alguna en el procesamiento de información del sistema nervioso, ha quedado desmentida por las pruebas experimentales obtenidas en los últimos años. De acuerdo con las mismas, los astrocitos constituyen elementos activos del procesamiento, transferencia y almacenamiento de información por el sistema nervioso.

Cien años después del trabajo original de Cajal sobre la significación fisiológica de la neuroglía, empezamos a reconocer el importante papel de los astrocitos en la fisiología neuronal y a vislumbrar la verdadera dimensión de la intervención de estas células en el funcionamiento del sistema nervioso.

Alfonso Araque *es investigador científico del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).* ***Gertrudis Perea****, trabaja en el Grupo de Investigación de la Fisiología Celular de Astrocitos y Neuronas dirigido por el primero en el Instituto Cajal del CSIC.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 27

Para saber más

Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados. Tomo I. S. Ramón y Cajal. N. Moya, Madrid, 1899.

Contribución al conocimiento de la neuroglía del cerebro humano. Trabajos del laboratorio de Investigaciones Biológicas de la Universidad de Madrid. Tomo XI. S. Ramón y Cajal, págs. 17-315. N. Moya, Madrid, 1913.

Dynamic signaling between astrocytes and neurons. A. Araque, G. Carmignoto, P. G. Haydon en *Annual Review of Physiology*, vol. 63, págs. 795-813, 2001.

Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling. P. G. Haydon y G. Carmignoto en *Physiological Reviews*, vol. 86, págs. 1009-1031, 2006.

Reparación de las lesiones del sistema nervioso central

En los países desarrollados, las lesiones en cerebro y la médula espinal son la causa principal de discapacidad funcional crónica y muerte en niños y adultos jóvenes. Algunos estudios en animales destacan el trasplante de células de la glía como posible método para el tratamiento de estos daños, por ahora, irreparables

MANUEL NIETO SAMPEDRO

EN SÍNTESIS

Tras una terapia efectiva

1 Una lesión en el sistema nervioso central (SNC) presenta dos problemas fundamentales: daño o muerte de algunas neuronas y conversión en reactiva de una proporción de la glía.

2 Los astrocitos reactivos fibrosos inhiben la regeneración sináptica al impedir la iniciación de brotes axonales o al provocar el colapso de los conos de crecimiento ya formados.

3 El trasplante de células de la glía podría contribuir al tratamiento definitivo de los daños en el SNC.

El sistema nervioso central (SNC) puede sufrir agresiones de índole muy diversa. Cada tipo de daño induce, puede presumirse, una respuesta fisiológica específica. El neuropatólogo J. G. Greenfield reducía, sin embargo, las lesiones a dos grupos generales, atendiendo a sus efectos morfológicos. Las dividió en isomórficas y anisomórficas. Hoy sabemos que estos dos tipos de daño también difieren, y bastante, en el plano celular y en el molecular.

Las lesiones anisomórficas alteran la morfología del SNC. Se trata de lesiones abiertas, provocadas por agentes mecánicos. Destruyen la frontera entre el SNC y el resto del organismo (la membrana limitante de la glía o *glia limitans*), así como la barrera hematoencefálica local. Tras un daño de este tipo, la destrucción de vasos sanguíneos y el espasmo vascular causan isquemia y sus asociados anoxia e hipoglucemia. Las células sanguíneas y proteínas del suero invaden entonces el área lesionada. Veinticuatro horas después de la lesión se manifiesta con claridad el edema, resultante de la acumulación de fluido extracelular y de la inflamación de los astrocitos.

La sucesión de los acontecimientos sigue un proceso bien conocido. Inmediatamente después de una contusión, se observan anormalidades electrofisiológicas y estructurales en los axones de las sustancias gris y blanca. En un intervalo entre 8 y 24 horas se aprecia necrosis y degeneración de la mielina de estos axones. La acumulación de fagocitos de origen sanguíneo (que eliminan la mielina degenerada y otros residuos celulares) ocurre unas 48 horas después del daño. La llamada muerte neuronal secundaria, o retrasada, comienza pasados uno o dos días. Grupos de neuronas cercanas al área lesionada, o conectadas con ella, mueren pocos días después del trauma. El número de neuronas perdidas como consecuencia de la muerte neuronal secundaria es bastante mayor que el perdido justo después de la lesión (muerte neuronal primaria). Por último, a las lesiones secundarias se atribuye la pérdida de función en muchos de los traumas del SNC.

En las lesiones anisomórficas, mientras los macrófagos sanguíneos fagocitan los restos celulares y progresa la muerte neuronal secundaria, los astrocitos próximos a la zona lesionada proliferan. Sus prolongaciones agrandadas y fibrosas forman una trama que se asemeja a la *m*embrana limitante de la glía, pues separa del resto del organismo la nueva superficie creada por la lesión. Los fibroblastos del tejido conjuntivo adyacente se dividen y se disponen sobre la capa de astrocitos reactivos, fibrosos, depositando colágeno y completando la formación de la nueva frontera del SNC, constituida ahora en cicatriz glial.

Las lesiones isomórficas no dañan directamente la membrana limitante de la glía. Pertenecen a esta clase las causadas por neurotoxinas, la degeneración walleriana y los tumores. La iniciativa en la respuesta a este tipo de lesiones la lleva principalmente la microglía, que prolifera con abundancia durante los tres a cinco días que siguen al trauma; se diferencia en microglía

reactiva y macrófagos. Después de la respuesta microglial inicial, aparecen astrocitos reactivos, que evitan a la microglía reactiva y se disponen a su alrededor.

Remodelaciones

En el sistema nervioso periférico, la plasticidad neural permite las remodelaciones continuas que el desgaste de la vida cotidiana exige. Parte de este desgaste son lesiones leves, mecánicas por lo común y casi nunca incapacitantes. Los individuos lesionados tienen tiempo y oportunidad de reproducirse. Por ello, el proceso evolutivo ha conservado mecanismos de plasticidad neural que permiten la reparación de esas lesiones. La presencia de lámina basal con sus proteínas neuritogénicas y la interacción de los brotes axonales con las células de Schwann y la mielina periférica estimulan la regeneración de los axones periféricos dañados.

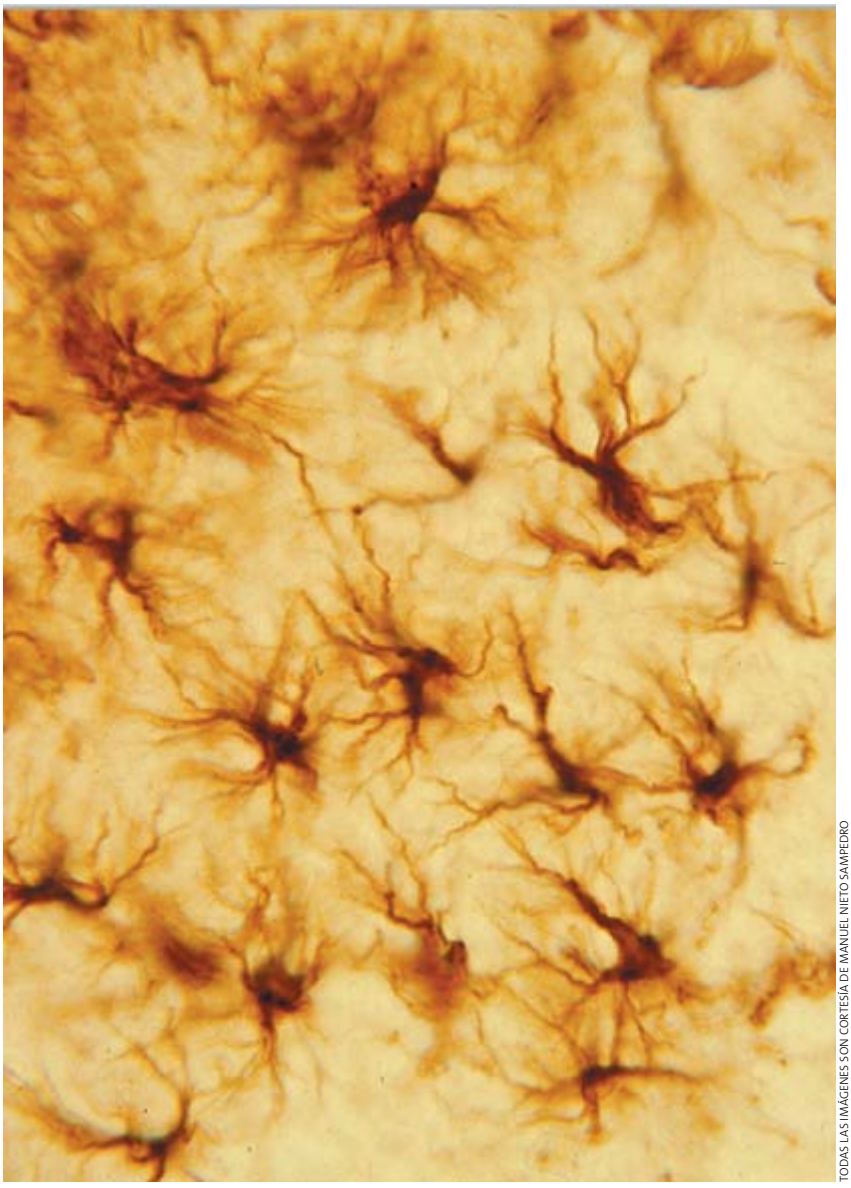
La plasticidad del sistema nervioso de los mamíferos presenta funciones fisiológicas muy amplias e importantes. Sus posibilidades, sin embargo, alcanzan un límite. En el SNC de los mamíferos, la plasticidad neural parece dirigida fundamentalmente a potenciar procesos de aprendizaje y memoria [*véase* «Plasticidad neural», por M. Nieto Sampedro, *en este mismo número*]. Los mecanismos de sinaptogénesis reactiva permiten, como mucho, la reparación de pequeñas lesiones o secuelas, por ejemplo, de la ruptura u oclusión de algún capilar sanguíneo, restañable con ayuda de brotes terminales y los mecanismos que operan en la renovación sináptica.

Cuando las lesiones alcanzan gravedad incapacitante y si, caso improbable, el individuo lesionado sobrevive, su posibilidad de reproducirse es prácticamente nula. Eso significa que las mutaciones conducentes a una reparación efectiva de lesiones en el sistema nervioso central no carecen de posibilidad de seleccionarse y conservarse. De ahí que no ocurra la reparación espontánea de lesiones en el SNC de los mamíferos. Las propiedades de la macroglía convencional del sistema nervioso central de los mamíferos terminan por inhibir, en vez de potenciar, el crecimiento axonal.

Daño neuronal y glía reactiva

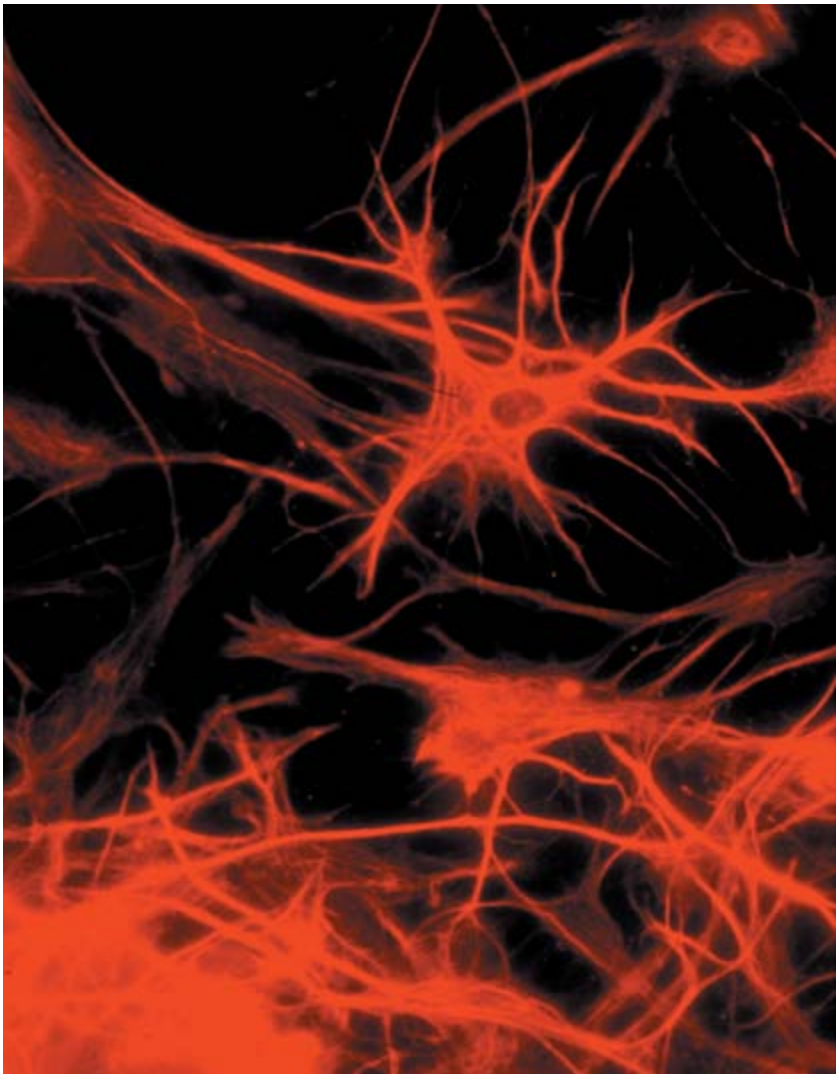
Podemos resumir en dos los problemas fundamentales que se presentan con una lesión: daño o muerte incluso de algunas neuronas y conversión en reactiva de una proporción de la glía. El intercambio continuo de información entre neuronas y glía que tiene lugar en circunstancias normales se altera cuando la glía se torna reactiva. La plasticidad neural es una propiedad de los conjuntos neurona-glía, con la glía normal.

En situación de normalidad, los astrocitos y la microglía cumplen funciones múltiples: contribuyen a la implantación de la barrera hematoencefálica, captan y metabolizan neurotransmisores, suministran metabolitos a las neuronas y controlan la composición iónica del medio extracelular. Ese abanico de tareas se modifica para enfocarse en una respuesta efectiva ante una lesión. Además de controlar el edema, de desconectar sinapsis, la glía se ocupa ahora de fagocitar restos celulares, de relacionarse con el sistema inmunitario, de producir cantidades extra de factores de crecimiento, de res-



TODAS LAS IMÁGENES SON CORTESÍA DE MANUEL NIETO SAMPEDRO

ASTROCITOS REACTIVOS
La desaferentación del hipocampo por lesión de la corteza entorrinal convierte los astrocitos normales en astrocitos reactivos hipertróficos, con filamentos intermedios asociados y aspecto fibroso.



RESPUESTA A LA LESIÓN
En la corteza cerebral, los astrocitos que se dividen en respuesta a la lesión tienen aspecto y propiedades similares a los astroblastos en cultivo.

tituir la membrana limitante de la glía y la barrera hematoencefálica, etcétera. En esta situación comprometida, las células gliales se hallan sometidas a demandas más exigentes. Las células disponibles intentan cubrirlas mediante varias reacciones plásticas. Una es la hipertrofia; si es preciso, la división también.

La perturbación ante la que reacciona la glía reactiva entraña siempre gravedad (un episodio epiléptico o una lesión). En efecto, puesto que existen muchas clases de perturbaciones y dos tipos de lesiones, la respuesta de la glía es variopinta. El uso de una misma expresión, glía reactiva, para fenómenos tan dispares genera confusión y obstaculiza el planteamiento claro del problema que presenta la reactividad glial. En su acepción común, glía reactiva, indica células de mayor tamaño que la forma en reposo y que expresan más filamentos intermedios, lo que les confiere el aspecto «fibroso» que les da su nombre alternativo.

Comparados con los normales, los astrocitos próximos a una zona lesionada adquieren asimismo una apariencia más fibrosa, con prolongaciones agrandadas. Los filamentos intermedios se asocian; aumenta así la expresión de su constituyente principal, la proteína fibrilar ácida glial.

Esta descripción de la astrogliosis y del elemento celular característico de la cicatriz glial puede considerarse la definición morfológica de un astrocito reactivo. Pero muchos de los astrocitos reactivos provienen de nueva proliferación. Aunque el número de astrocitos permanece estacionario en el adulto, los astrocitos conservan la potencialidad de dividirse; lo hacen en respuesta a una lesión anisomórfica. Los astrocitos capaces de proliferar (capaces de astrocitosis) reciben también el nombre de astrocitos reactivos, aunque son más parecidos en todas sus propiedades a los astroblastos que a los astrocitos en reposo o a los reactivos fibrosos. Con todo, importa dejar claro que los astrocitos pueden tornarse fibrosos sin proliferar (como en el caso de las lesiones isomórficas).

En cualquier caso, las lesiones graves superan las capacidades de la glía y perturban la homeostasis tisular, colocando a las neuronas en una situación de alto riesgo. El edema en el SNC, consecuencia inmediata de una lesión, es de carácter intracelular, con intervención destacada de los astrocitos, que aumentan de volumen. Los astrocitos reactivos edematosos ven mermada su capacidad de inactivación de excitotoxinas y de homeostasis de iones; pero muestran también aspectos clínicos beneficiosos. Esas dos caras de la moneda se deben a la contradicción entre la necesidad de restituir la membrana limitante de la glía y de restablecer las funciones perdidas.

Reactividad microglial

La microglía entraña mayor complejidad. Le viene esta, por una parte, de su origen mieloide y su posterior migración embrionaria al tubo neural; por otra, estas células deben tal complejidad a la posible permanencia o migración de precursores mieloides en el sistema nervioso central adulto. La microglía es, a buen seguro, el tipo peor conocido de célula neural.

En lesiones anisomórficas, en las que la sangre invade el tejido neural, las células acumuladas durante los primeros días después de la lesión son fundamentalmente monocitos macrófagos de origen sanguíneo. Más cuestionable es la naturaleza

de la respuesta microglial a lesiones isomórficas. En este caso, la microglía acumulada en el sitio de la lesión puede originarse por división de microglía o sus precursores presentes en el SNC, o por migración y división de precursores hematopoyéticos. Como quiera que sea, se observan dos tipos muy diferentes de microglía reactiva: por un lado, la microglía moderadamente reactiva, la cual conserva la morfología estrellada en reposo, pero con prolongaciones menos abundantes y más gruesas; por otro, la microglía muy activada, macrófagos ameboides, que fagocitan restos celulares e incluso células aún vivas. Señalemos, por fin, que nos hallamos lejos de conocer los mecanismos moleculares de las relaciones entre microglía reactiva y astroglía reactiva.

Supervivencia neural y neuritogénesis

Los astrocitos reactivos producen, podemos admitir, niveles más elevados de factores neurotróficos que su forma en reposo. La síntesis de tales factores limita la extensión de la muerte neuronal secundaria. No se ha estudiado todavía la especificidad de los factores tróficos producidos tras una lesión. Es probable que los factores liberados por la glía en respuesta a las lesiones sean factores de especificidad amplia, dirigidos a familias de neuronas, más que a tipos neuronales únicos. No disponemos de suficientes datos para una afirmación general, ni podemos excluir que las lesiones selectivas de un tipo neuronal causen la producción preferente de factores de crecimiento exclusivos de esas neuronas.

Otra cuestión importante concierne a los factores neuritogénicos que inducen los brotes axonales reactivos y regenerativos. Los mecanismos de crecimiento de brotes en axones no dañados no parecen ser los mismos que causan la aparición de brotes regenerativos en los axones lesionados. Los brotes axonales colaterales y regenerativos parecen inducidos por factores derivados de la glía (entre estos, la proteína S-100 y los factores de crecimiento para fibroblastos ácido y básico, solos o unidos a laminina y proteoglicanos tipo heparán sulfato).

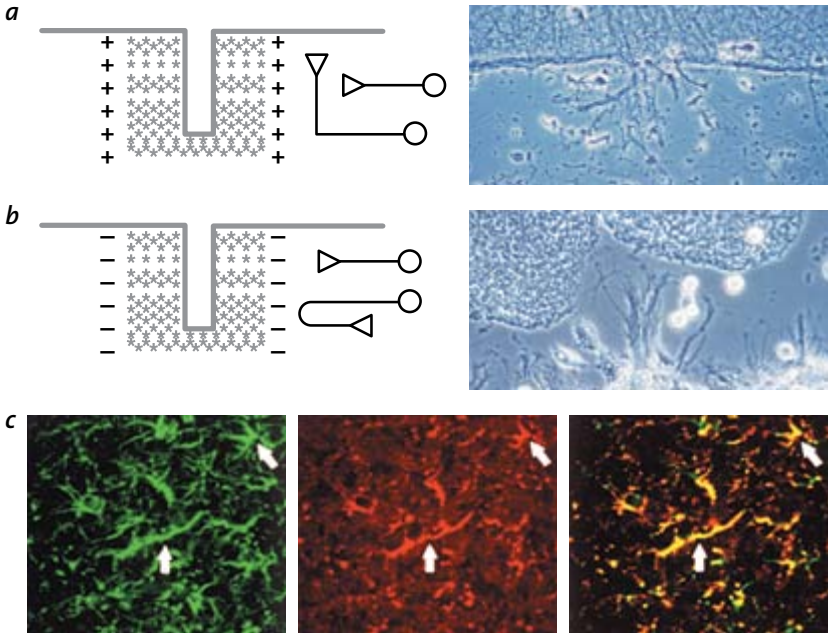
La pérdida funcional provocada por la interrupción de circuitos neurales en las lesiones del SNC se debe fundamentalmente a la muerte neuronal y a la destrucción de axones. Los problemas para la reparación funcional de esas lesiones son sobre todo de dos tipos: por una parte, las neuronas adultas no se dividen, por otra, se halla inhibida la regeneración axonal. Con respecto al primero, no sabemos guiar a las células madre para sustituir a las neuronas muertas por sus equivalentes.

En cuanto a la inhibición de la regeneración axonal, hemos de tener en cuenta que esta no se debe a la incapacidad de las neuronas centrales de producir brotes axonales, ni a que estos alcancen una longitud limitada en su crecimiento. Se trata de una consecuencia de las propiedades de la glía reactiva. La cicatriz glial, en las lesiones anisomórficas separa, a menudo, neuronas que antes de la lesión estaban conectadas; impide así el restablecimiento de nuevas conexiones [*véase* «Glía reactiva», por D. Gómez Nicola y M. Nieto Sampedro, *en este mismo número*]. Las neuronas que han perdido su inervación original son alcanzadas por brotes axonales de neuronas cercanas ilesas, lo que no conduce a la recuperación de la función primitiva.

Los astrocitos reactivos fibrosos inhiben asimismo la regeneración, al impedir la iniciación de brotes axonales o al provocar el colapso de los conos de crecimiento ya formados. Los astroblastos, por el contrario, potencian la formación de brotes axonales y les proporcionan una superficie promotora del crecimiento; sin embargo, suministran a los brotes direcciones de crecimiento equivocadas, alejándoles de sus blancos originales. Sin un blanco neuronal, los brotes regenerativos se atrofian, y el contacto con un blanco incorrecto puede producir disfunciones.

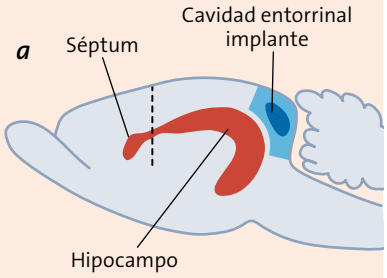
INHIBICIÓN SINÁPTICA

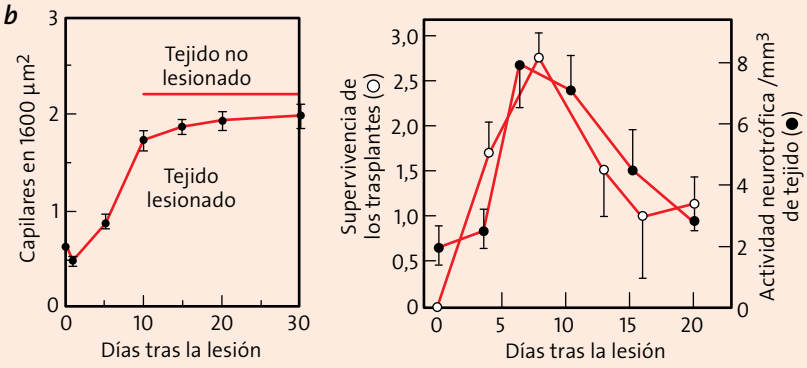
El tejido gliótico formado tras una lesión en un animal inhibe la restauración de las conexiones sinápticas originales por dos mecanismos distintos: por adhesión preferente (*signos +*) de los conos de crecimiento a los astroblastos del tejido gliótico anisomórfico, que suministra direcciones de crecimiento erróneas (*a*), y por repulsión y atrofia de los brotes axonales (*signos –*) causada por los proteoglicanos expresados por los astrocitos reactivos (*b*). Los astrocitos fueron inmunoteñidos (*c*) con anticuerpos contra proteína fibrilar ácida glial (*verde*), proteoglicano inhibidor (*rojo*) o ambos (*amarillo*).



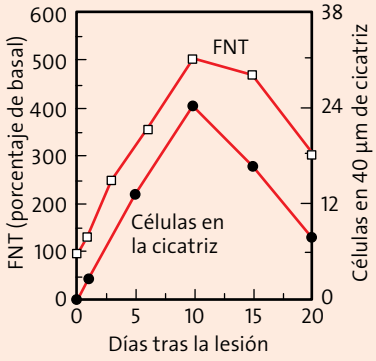
Experimento en animales para la reparación del sistema nervioso central lesionado

Se crea una cavidad en el sistema nervioso central de un animal con lesión anisomórfica; esa cavidad será receptora del trasplante (*a*). La supervivencia e integración de trasplantes de tejido cerebral introducidos en la cavidad del cerebro huésped mejora notablemente si entre la formación de esta y la colocación del trasplante transcurre un intervalo de tiempo (entre 8 y 15 días).





Durante ese período, el tejido cerebral del animal huésped produce cantidades crecientes de mitógenos y de factores neurotróficos y neuritogénicos. La supervivencia de los trasplantes presenta, además, una estrecha correlación con el contenido de factores neurotróficos (FNT) en el tejido que forma las paredes de la cavidad y con el número de células gliales que allí se alojan. Sin embargo, no se observa correlación con el número de capilares sanguíneos o con la concentración de neurotoxinas en la cavidad (*b*).



Los astrocitos reactivos fibrosos, el tipo celular más característico del tejido gliótico formado tras lesiones isomórficas, es responsable de la producción de proteoglicanos inhibidores del crecimiento neurítico y, por ende, de la regeneración axonal. Estos proteoglicanos impiden la iniciación de brotes neuríticos y repelen o provocan el desplome de los conos de crecimiento iniciados en su ausencia.

En los oligodendrocitos y en la vaina de mielina del SNC normal, existen además varias glicoproteínas que bloquean la neuritogénesis y la regeneración axonal. El papel fisiológico de estos inhibidores estriba, probablemente, en el establecimiento de fronteras entre territorios neuronales, tanto axonales como dendríticos. La inhibición de la regeneración parece ser un desafortunado efecto secundario de una respuesta destinada a evitar la formación de circuitos disfuncionales.

Plasticidad neural

El trasplante de tejido nervioso en un SNC adulto constituye, por sí mismo, la prueba más difícil a que puede someterse la plasticidad del sistema nervioso central. ¿Posee este en la edad adulta capacidad para integrar células gliales o grupos de neuronas nuevos, y formar con ellas conexiones funcionales? La respuesta es un «sí» condicional. Se ha ensayado la potencialidad terapéutica de trasplantes en el SNC en casos de pérdida de neuronas a consecuencia de neurotoxinas, enfermedad degenerativa o defectos genéticos. Los trasplantes de glía se llevan a cabo con el objetivo de potenciar la respuesta neurotrófica, de guiar a los brotes neuríticos regenerativos y de protegerlos de la influencia deletérea de la glía reactiva.

El uso efectivo de trasplantes como instrumento clínico o de investigación requiere la supervivencia óptima del tejido trasplantado. Cuando las neuronas se trasladan a una cavidad creada en la sustancia gris del huésped, su supervivencia resulta variable, dependiendo de la edad y tipo del tejido donador. Las neuronas embrionarias corticales, en general, sobreviven bien; otras, como las de los núcleos del rafe o séptum, muestran una supervivencia mediocre, y las neuronas del cuerpo estriado no sobreviven en absoluto. La supervivencia y el crecimiento de los trasplantes pueden asegurarse en todos los casos si el tejido donador se coloca en la cavidad del huésped entre 8 y 15 días después de crear esta cavidad receptora.

La vascularización de los trasplantes (el suministro de nutrientes y oxígeno y la eliminación de metabolitos tóxicos) es indispensable para su supervivencia. Ahora bien, por sí sola no explica la variabilidad en la supervivencia de las distintas regiones del sistema nervioso central, ni la existencia de un intervalo óptimo más allá del cual la supervivencia de los trasplantes disminuye de nuevo. El motivo reside en otra causa: en la cavidad receptora del trasplante (una lesión en el tejido huésped) se induce la producción local de factores neurotróficos y neuritogénicos, esenciales para la

supervivencia y formación de brotes axonales en las neuronas trasplantadas y en el huésped.

Durante el lapso de tiempo entre la creación de la cavidad y la colocación en ella del trasplante, se acumula en la primera una actividad trófica elevada, cuyo máximo coincide con el intervalo óptimo para la supervivencia e integración de los trasplantes.

La integración del trasplante con el tejido huésped requiere la formación de conexiones neuronales recíprocas entre ambos. Lo que, a su vez, necesita la iniciación y el crecimiento de axones, originados tanto en las neuronas del huésped como en las del tejido implantado. Los trasplantes que han tenido más éxito hasta el momento han utilizado SNC embrionario como tejido donador. Según se ha observado, los axones originados en las neuronas embrionarias implantadas son capaces de crecer y extenderse largas distancias en el sistema nervioso central adulto hasta alcanzar las células del huésped que les sirven de diana.

Varios milímetros pueden considerarse distancias largas en el cerebro de una rata. Los axones no solo alcanzan las células apropiadas, sino que, además, se proyectan con alta especificidad hasta el lugar correcto del soma o la arborización dendrítica. De esta manera, los trasplantes de séptum embrionario envían sus axones a las neuronas granulares del giro dentado. Allí, se proyectan solo por la capa inmediatamente encima del soma y la parte externa del árbol dendrítico; en cambio, dejan vacante la zona intermedia entre estas dos capas.

Tales observaciones indican que el SNC del huésped adulto es un «terreno» apropiado para el crecimiento dirigido de los axones procedentes de neuronas embrionarias trasplantadas. ¿Puede decirse lo mismo de los brotes reactivos o regenerativos procedentes de los axones adultos del huésped?

En general, la respuesta es negativa. Los trasplantes no reciben todas las proyecciones del huésped. De manera espontánea, los brotes mielinizados de las neuronas adultas crecen solo unas pocas micras; a partir de ahí, degeneran o forman sinapsis locales. Las neuronas adultas presentan un problema intrínseco: su escaso crecimiento a distancias largas. Además, el SNC adulto no constituye un ambiente propicio para el crecimiento, como pone en evidencia el hecho de que los brotes axonales centrales solo crezcan distancias largas, incluso muy superiores a las normales, envueltos en la vaina de mielina de un nervio periférico.

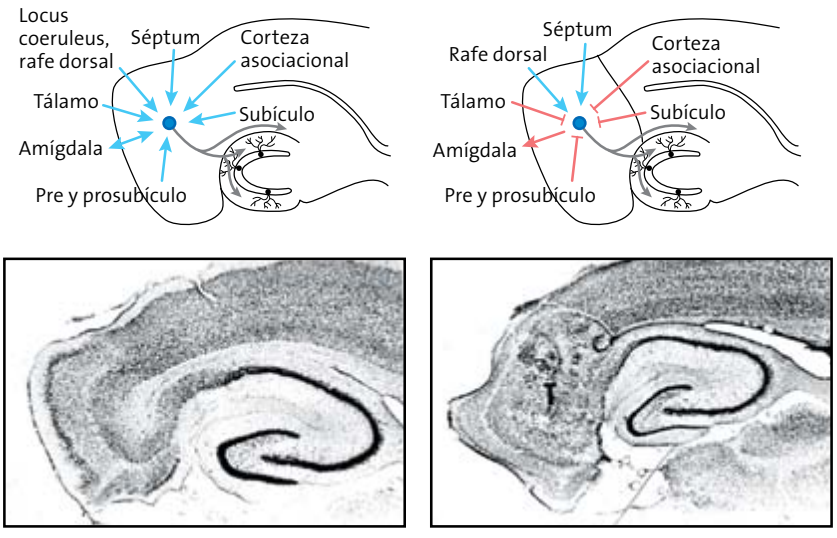
En ratas se han empleado trasplantes de nervio periférico para conectar los muñones separados de la médula espinal seccionada; para conectar zonas del cerebro con áreas muy distantes de la médula espinal, y para inducir la regeneración de los axones del nervio óptico. Las fibras nerviosas que crecen en estas condiciones conducen impulsos nerviosos de un modo normal.

Sin embargo, cuando estas fibras salen de la vaina de mielina periférica, se muestran incapaces de penetrar en el tejido del SNC más allá de unas decenas de micras. A este respecto, los trasplantes de tejido nervioso central embrionario se comportan de forma muy parecida a los de nervio periférico. Puesto que el crecimiento de los axones depende de señales que las neuronas intercambian con su entorno inmediato, la aparición de glía reactiva y las nuevas propiedades de la interacción entre neurona y glía reactiva frustran la integración de los trasplantes. Los axones de las neuronas embrionarias pueden navegar en el SNC adulto. Los axones adultos, sin embargo, solo son capaces de progresar en un entorno favorable que les proporcionan los trasplantes de nervio periférico o los de SNC embrionario.

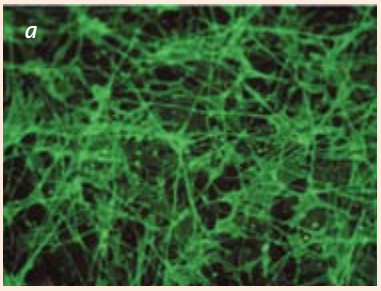
Los trasplantes del sistema nervioso central embrionario se revelan eficaces solo en la restauración de algunos tipos de función. Los déficits cognoscitivos que aparecen a consecuencia de las lesiones en la sustancia gris cortical o en las fibras nerviosas que viajan en el haz denominado fimbria-fórnix, así como los asociados con la

INCORPORACIÓN PARCIAL

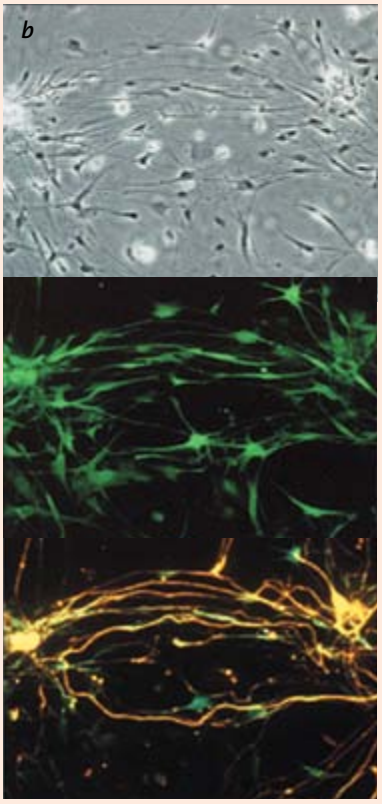
Según se ha comprobado en animales, la integración de los trasplantes en el cerebro de un huésped adulto resulta incompleta. Los trasplantes de corteza entorrinal embrionaria envían axones a las dianas correctas del cerebro huésped y forman allí conexiones específicas. Sin embargo, solo reciben del huésped dos de los siete aferentes que normalmente llegan a esta área de la corteza, los provenientes del séptum y el rafe dorsal. Los aferentes provenientes del locus coeruleus, subículo, pre y prosubículo, amígdala y corteza asociacional, no consiguen inervar el trasplante cortical.

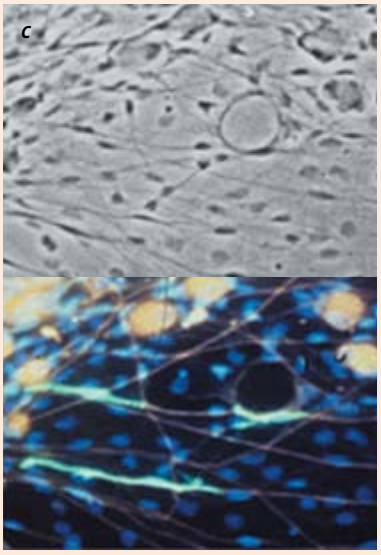


Regeneración axonal en el bulbo olfativo



La glía envolvente inmunopurificada a partir de cultivos primarios de bulbo olfativo de rata adulta (*a*) puede guiar (*b*) y rodear axones de neuronas de ganglio raquídeo (*c*) en co-cultivos de ambos. En nuestra investigación, la glía envolvente mostró inmunorreactividad específica con el receptor de neurotrofinas de baja afinidad (*a*), la proteína S-100 (*b*) y el antígeno O1 (c), cuando envolvía de manera individual los axones sensoriales (*verde*). El anticuerpo secundario, que permite la visualización de neurofilamentos axonales, presentaba fluorescencia roja (no mostrado). Las estructuras doblemente marcadas mostraban fluorescencia amarillo oro (*b*) o verde claro, blanquecino (*c*). En *c*, los núcleos celulares fueron marcados con DAPI (*azul*).





vejez, pueden ser en parte restaurados mediante trasplantes de SNC embrionario.

También los trasplantes de neuronas secretoras de hormonas pueden compensar defectos específicos, ya sean genéticos o inducidos. En los ensayos con animales, los trasplantes de neuronas dopaminérgicas o incluso de médula adrenal se han mostrado capaces de reducir los trastornos motores que ocurren en la vejez o derivan de lesiones que destruyen el núcleo de la sustancia negra.

En humanos se ha recurrido a trasplantes de médula adrenal, también de sustancia negra embrionaria con el fin de intentar corregir los síntomas de la enfermedad de Parkinson. De momento, tales trasplantes muestran un comportamiento paralelo a la dopamina o agonistas de la dopamina suministrados de manera exógena. Como no restauran los circuitos originalmente presentes, logran mejores resultados en capacidad neuromoduladora que conectiva. Los efectos que estos trasplantes producen de forma temporal en algunos casos suministran información sobre los requerimientos mínimos necesarios para la recuperación de funciones.

Trasplante de células de la glía

Los astrocitos pueden cultivarse a partir de tejido cerebral perinatal. Las células astrocíticas así cultivadas consisten, en su mayoría, en astroblastos, unas células capaces de producir factores neurotróficos, unir e inactivar excitotoxinas y cuya membrana posee laminina y proteoglicanos neuritogénicos. Son, pues, células que favorecen la reparación de lesiones en el SNC, como constataron en 1986 el autor (Nieto Sampedro) y colaboradores.

Según observaron, el trasplante de astroblastos purificados aceleraba la reparación de las consecuencias conductuales de la ablación experimental de la corteza frontal de la rata. Es probable que los astroblastos trasplantados actuasen ayudando a los astrocitos del huésped a soportar la carga adicional impuesta por la lesión; de ese modo, la composición del microambiente neuronal retornaba a valores dentro de las capacidades tamponadoras de las células gliales disponibles. Pese al interés prometedor de tales experimentos, no se ha avanzado en esa línea.

Otra posibilidad de trasplante de glía se antoja en el bulbo olfativo. Si bien la migración de las células de Schwann en el SNC se encuentra sometida a fuertes restricciones, existe en el bulbo olfativo un tipo de macroglía especial, la glía envolvente, la cual se halla en los componentes periférico y central del sistema olfativo. Las propiedades de esta glía se parecen muy poco a las de microglía u oligodendrocitos, pero poseen características fenotípicas intermedias entre astrocitos y células de Schwann aunque difieren de ambas por su origen embriológico y otras propiedades.

La glía envolvente acompaña a los axones olfativos en su complejo camino desde la mucosa olfativa (sistema nervioso periférico) hasta el bul-

bo olfativo (sistema nervioso central). Al parecer, es responsable en gran medida de la capacidad regenerativa de los axones olfativos. Tiene propiedades promotoras de la neuritogénesis, como las células de Schwann, y puede migrar e integrarse en el SNC, lo mismo que los astrocitos.

Merced a su capacidad de envolver axones y aislarlos del microambiente, en 1994 nuestro grupo pudo aplicar trasplantes de este tipo de glía para promover la regeneración de axones sensoriales y su crecimiento en la médula espinal a través de capas de glía reactiva. Las células envolventes trasplantadas parecían comportarse como lo hacen en el sistema olfativo durante el desarrollo. Se está estudiando la posible utilidad general de los trasplantes de este tipo glial o alguno similar para promover la regeneración axonal en el SNC.

Reparación de los daños

Las lesiones en el cerebro y la médula espinal han adquirido una enorme importancia social y económica en los últimos años. Los accidentes constituyen la causa principal de muerte en niños y adultos jóvenes, cifra que entre la población general solo se ve superada por las enfermedades cardíacas y el cáncer.

Si examinamos los años potenciales de vida (y trabajo) perdidos, las lesiones superan a los restantes problemas juntos, pues afectan sobre todo a personas de edades inferiores a los 45 años. En el pasado, las lesiones graves del SNC solían ser mortales a corto plazo. En la actualidad, los tratamientos han avanzado lo suficiente para poder salvar la vida a muchas de las víctimas, aunque no para curarlas. Las consecuencias finales dependen del área del sistema nervioso central dañada y de la gravedad de la lesión.

Hasta el momento no existe ninguna solución definitiva; las máximas aspiraciones de las terapias actuales son el tratamiento del edema agudo, el alivio de los síntomas y la rehabilitación a fin de enseñar a los pacientes a adaptarse y vivir lo mejor posible en esa situación.

Con estas premisas, no debe sorprendernos que el interés de numerosos investigadores se centre en la reparación funcional de las lesiones de cerebro y médula espinal. Entre las hipótesis que se barajan, el autor (Nieto Sampedro) propone que el conocimiento de los mecanismos que gobiernan la plasticidad neural hará posible la reparación de lesiones en el sistema nervioso central de los mamíferos. De esta manera, si se conocen las posibilidades de respuesta natural del SNC a las perturbaciones externas (una de ellas, las lesiones), se podrá utilizar esta información para intervenir en dicha reacción, reforzándola o inhibiéndola, consiguiendo la reparación del tejido lesionado.

Para ello hemos de tener en cuenta algunos principios generales: primero, utilizar, hasta donde sea posible, la respuesta espontánea de reparación del sistema nervioso central; segundo, como esa respuesta cambia en el tiempo después del trauma, el tipo de intervención cambiará con el tiempo tras la lesión y las intervenciones se dirigirán a manipular la expresión temporal de la respuesta de autorreparación; tercero, puesto que el tipo de daño causado varia también con el tiempo, es probable que el tratamiento requiera intervenciones múltiples; cuarto y último, debemos utilizar, en lo posible, los mismos compuestos y células que usa el sistema nervioso.

Una parte importante del proceso de reparación funcional reside en la navegación dirigida de los axones en regeneración hasta sus dianas sinápticas. Dado el número y la complejidad de los paquetes de fibras en el SNC, resulta hoy harto difícil incluso concebir cómo guiar de forma individual cada fibra y paquete de fibras hasta sus blancos. La reparación funcional solo será factible si los axones, cuando se les da la oportunidad de crecer, saben adónde dirigirse. O si la actividad nerviosa es capaz de modular la conectividad neural, adecuándola a la función necesaria. En el estado actual de nuestro conocimiento, semejante planteamiento tiene todas las características de una declaración de fe y esperanza: los axones sabrán adónde ir, si les damos la oportunidad.

Los estudios no han posibilitado aún la reparación de lesiones, aunque nos permiten encarar el futuro con un optimismo precavido. Creemos saber, a grandes rasgos, qué se debe hacer para tratar las lesiones del SNC. Queda el trabajo de efectuarlo y, dada la complejidad del problema, puede ser empresa larga y ardua.

Manuel Nieto Sampedro *es profesor de investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, en el departamento de plasticidad neural del Instituto Cajal de Madrid.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 5

Para saber más

Limits to the capacity of transplants of olfactory glia to promote axonal regrowth in the CNS. G. Gudiño Cabrera, A. M. Pastor, R. R. de la Cruz, J. M. García y M. Nieto Sampedro en *Neuroreport*, vol. 11, n.º 3,. págs. 467-471, 2000.

Schwann-like macroglia in adult rat brain. G. Gudiño Cabrera y M. Nieto Sampedro en *Glía*, vol. 30, n.º 1, págs. 49-63, 2000.

Phrenic rehabilitation and diaphragm recovery after cervical injury and transplantation of olfactory ensheathing cells. J. Polentes et al. en *Neurobiology of Disease*, vol. 16, n.º 3, págs. 638-653, 2004.

What's microglia neurotoxicity (Not)? K. Biber, T. Owens y E. Boddeke en *Glia*, vol. 62, n.º 6, págs. 841-854, 2014.

En nuestro archivo

Estimulación de la regeneración cerebral. B. Berninger y M. Götz en *MyC* n.º 41, 2010.

Oligodendrocitos y esclerosis múltiple

Los oligodendrocitos mielinizan los axones del sistema nervioso central. Con ello, aseguran la propagación rápida de las señales eléctricas. La pérdida de estas células gliales y de la mielina causa, entre otras patologías, la esclerosis múltiple

ALBERTO PÉREZ SAMARTÍN Y CARLOS MATUTE

EN SÍNTESIS

Mielina y desmielinización

1 Los oligodendrocitos aparecen en el sistema nervioso central una vez se han formado las neuronas. Una de sus funciones principales estriba en producir mielina.

2 Estas células de la glía pueden degenerar en enfermedades de naturaleza desmielinizante. El estrés oxidativo se apunta como uno de los motivos.

3 Muchas enfermedades neurodegenerativas, entre las que destaca la esclerosis múltiple, cursan una oxidación patológica de diversos elementos celulares.

Si atendemos a la etimología de la palabra, *oligodendrocito* significa «glía poco ramificada». El término fue introducido por Pío del Río Hortega, neurólogo español. Esas células con ramificaciones cortas y finas pueden presentarse en hileras paralelas a las fibras nerviosas (oligodendrocitos interfasciculares), asociadas a los somas neuronales (oligodendrocitos satélites) o asociadas a los vasos sanguíneos (oligodendrocitos perivasculares). Los oligodendrocitos interfasciculares se encargan de la mielinización de los axones del sistema nervioso central (SNC). Se desconoce la función que desempeñan los otros dos tipos.

Los oligodendrocitos aparecen tardíamente en el desarrollo, una vez formadas las neuronas y establecidos sus axones. Surgen a partir de precursores que migran por la sustancia blanca, desde las zonas germinales de los ventrículos y del canal central de la médula espinal. El número final de oligodendrocitos depende del número de precursores que han migrado, se han dividido y diferenciado, así como de la muerte celular programada de cada región.

A medida que se van diferenciando, los precursores de los oligodendrocitos generan procesos que se ramifican y tejen un complejo entramado, pierden la capacidad migratoria y proliferativa en favor de la capacidad mielinizante y expresan componentes específicos de la mielina. Se trata, esta última, de una estructura rica en lipoproteínas que envuelve gran parte de los axones del sistema nervioso. Su función principal consiste en facilitar la conducción eléctrica del impulso nervioso a lo largo del axón. La vaina de mielina es sintetizada por los oligodendrocitos del SNC, mientras que las células de Schwann fabrican la mielina que envuelve los axones del sistema nervioso periférico.

Los nódulos de Ranvier, zonas del axón carentes de recubrimiento mielínico, permiten la conducción eléctrica de forma saltatoria. La señal eléctrica generada en el soma neuronal se propaga hacia las terminaciones nerviosas, a lo largo del axón, en forma de potenciales de acción. La velocidad de conducción depende de las propiedades del cable y de la disposición espacial de los canales de sodio. Los canales iónicos no se distribuyen de manera homogénea, sino que están estratégicamente colocados en los nódulos de Ranvier, donde la membrana del axón se halla expuesta al medio extracelular. Un potencial de acción generado en un nódulo puede provocar la suficiente despolarización en el siguiente nódulo como para activar los canales de sodio en él y generar así un nuevo potencial de acción. La transmisión saltatoria de impulsos, de un nódulo a otro, aumenta la velocidad de conducción nerviosa, mecanismo esencial para el correcto funcionamiento del sistema nervioso.

Vulnerabilidad al estrés oxidativo

Los oligodendrocitos degeneran en las enfermedades de naturaleza desmielinizante y en las lesiones traumáticas o producidas por accidentes

cardiovasculares. Aunque no se conocen bien las causas de la vulnerabilidad de estas células de la glía, parece indiscutible la intervención del estrés oxidativo producido por los procesos inflamatorios asociados a la autoinmunidad o bien a las lesiones primarias del sistema nervioso.

Durante el proceso de estrés oxidativo, se generan radicales libres que, al reducirse, oxidan moléculas próximas. Algunos radicales libres y especies derivadas de estos son extremadamente inestables: reaccionan con proteínas, lípidos y ADN. El resultado final de este proceso de ataque oxidativo no específico es la pérdida de integridad celular. Muchas enfermedades neurodegenerativas, en particular la esclerosis múltiple, cursan con oxidación patológica de diversos elementos celulares.

La excitotoxicidad atenta directamente contra los oligodendrocitos. Estas células poseen receptores de ácido glutámico en su membrana plasmática cuya activación prolongada produce una entrada de calcio desde el medio extracelular. La presencia de ese ion causa graves alteraciones mitocondriales, estrés oxidativo y, en última instancia, muerte celular.

Las mitocondrias desempeñan una función decisiva en la homeostasis celular del calcio, merced a su robusto sistema de captación dependiente del gradiente de potencial electroquímico. En condiciones de estimulación fisiológica, la mitocondria capta una cantidad moderada de calcio que puede activar enzimas de la matriz mitocondrial relacionadas con el ciclo de los ácidos tricarboxílicos y, con ello, avivar el metabolismo celular.

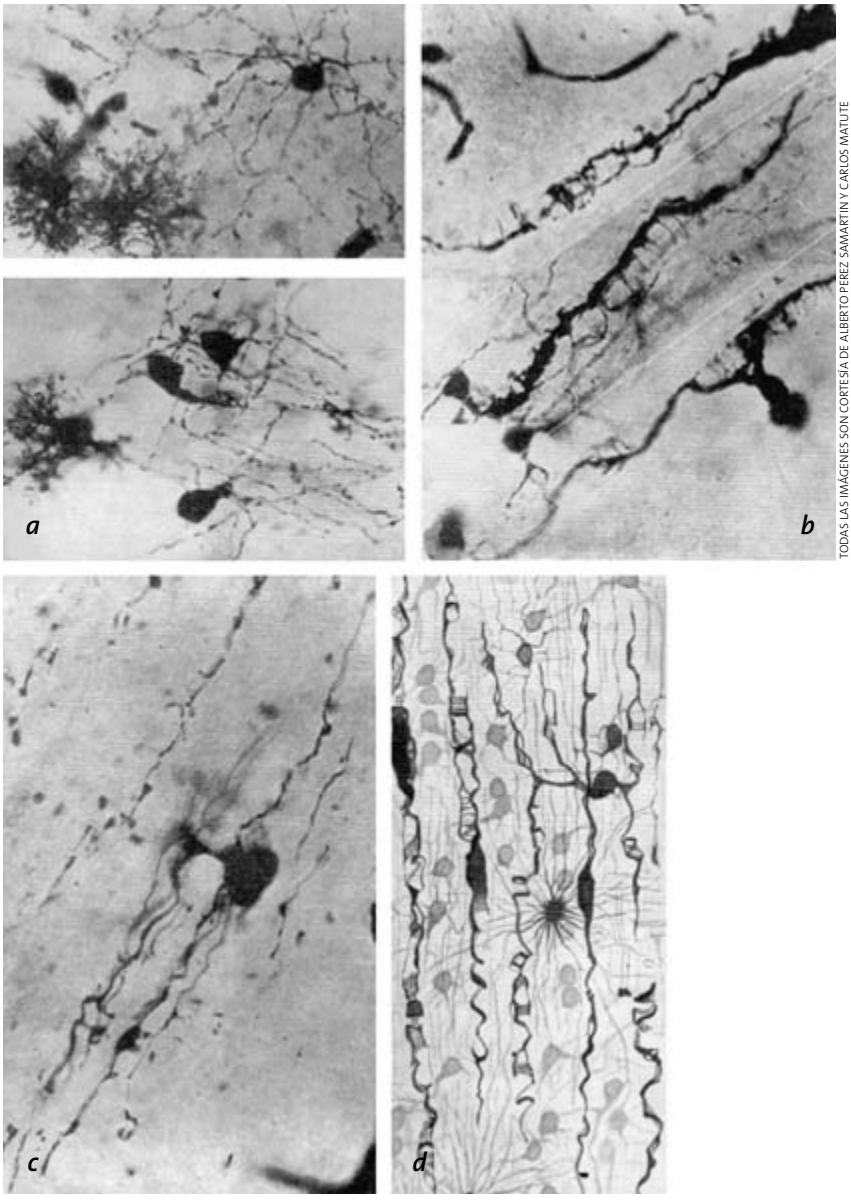
En cambio, cuando se producen estímulos glutamatérgicos muy intensos o prolongados, la captación mitocondrial de calcio se descontrola. Semejante pérdida de regulación posibilita una elevación sostenida de la concentración de calcio libre intramitocondrial y genera radicales libres que tienen efectos nocivos para la célula.

La facilidad con la que se generan radicales libres en los oligodendrocitos tras diversos estímulos experimentales induce a pensar en los antioxidantes como posibles agentes terapéuticos en el tratamiento de las enfermedades que cursan con pérdida de esta población celular. Entre ellas, la más frecuente es la esclerosis múltiple.

Una perspectiva histórica

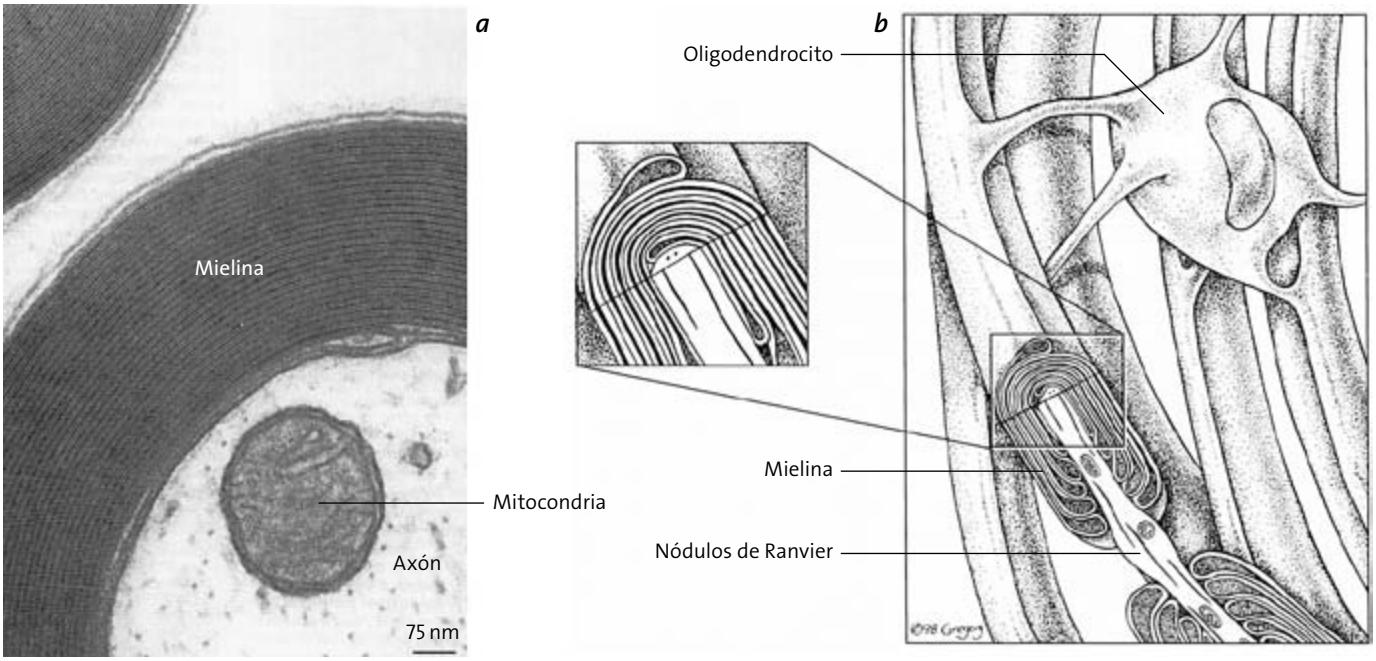
Aunque existen antecedentes que se remontan hasta el siglo XIV, el reconocimiento de la esclerosis múltiple como entidad nosológica no tiene lugar hasta 1868, cuando Jean-Martin Charcot denomina a la enfermedad *sclerose en plaques*, en clara referencia a sus características histológicas. Estableció, además, una serie de criterios clínicos que orienta todavía hoy el diagnóstico de la patología, como la famosa «tríada de Charcot»: ataxia (problemas en el equilibrio o coordinación motora), diplopia (visión doble) y disartria (dificultades en la articulación de la palabra).

Pierre Marie, discípulo de Charcot, postuló la posibilidad de un origen infeccioso de la enfermedad. A mediados del siglo XX, se encontró que en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con esclerosis múltiple había un notable aumento de inmunoglobulinas gamma. La importancia de este dato, un criterio diagnóstico todavía en uso, radica en



TODAS LAS IMÁGENES SON CORTESÍA DE ALBERTO PEREZ SAMARTIN Y CARLOS MATUTE

DISTINTOS TIPOS
Microscopía óptica de distintos tipos de oligodendrocitos en la sustancia blanca de los mamíferos (*a*, *b* y *c*). Un dibujo de Pío del Río Hortega ya describía las diferentes morfologías de los oligodendrocitos (*d*).



VAINA DE MIELINA
En la micrografía, obtenida mediante microscopía electrónica, se ofrece una sección transversal de una porción de un axón mielinizado (*a*). Las multicapas de la vaina mielínica rodean y aíslan el axón, en cuyo interior resulta también visible una mitocondria. El esquema que le acompaña (*b*) ilustra un oligodendrocito mielinizando varios axones. En el corte se muestra una vaina de mielina. Los nódulos de Ranvier permanecen sin mielina, mientras que en sus proximidades se forman los lazos paranodales.

que fundamenta una de las causas aceptadas de la enfermedad: su etiología inmunitaria.

El progreso de las técnicas de imagen digitales como la resonancia magnética nuclear (RMN) permiten el análisis fino del sistema nervioso central y sus posibles alteraciones. Ian R. Young mostró en 1981 la efectividad de la RMN para la identificación de las lesiones de EM y constituye en la actualidad el criterio por excelencia para su diagnóstico.

Epidemiología y clínica

En la actualidad, la esclerosis múltiple es la enfermedad neurológica más frecuente en jóvenes de las sociedades occidentales. Se trata de una patología degenerativa del sistema nervioso imprevisible, que abarca desde manifestaciones leves hasta un gran complejo sintomático con grave afectación del habla, motora o sensorial. Muy variable también en su momento de aparición, se presenta con mayor frecuencia entre los 20 y 30 años de edad, aunque se han descrito inicios precoces, de solo tres años, y tardíos, a los 67 años. La incidencia en la mujer dobla la del hombre.

La esclerosis múltiple afecta predominantemente a la raza blanca europea caucásica y varía en función de la latitud. Desde una presencia irrelevante en los países situados entre los trópicos de Cáncer y Capricornio, progresa su propagación hacia el sur y el norte de esa franja terrestre. Las zonas de mayor riesgo corresponden al norte de Europa, norte de Estados Unidos, Canadá, sur de Australia y Nueva Zelanda, donde la incidencia puede superar los 3 casos por 10.000 habitantes.

Ante semejante distribución geográfica de la enfermedad, se planteó la posibilidad de un agente causal ambiental. De hecho, diversos trabajos han mostrado que el traslado de personas de zonas de alta incidencia a otras de baja hace disminuir el riesgo de padecer el trastorno.

Las manifestaciones de la dolencia suelen comenzar con una fase de inflamación, seguida por muerte de los oligodendrocitos que forman la vaina de mielina en torno al axón (desmielinización); puede llevar a un daño axonal difícilmente reparable. Se han descrito varias formas genéricas de presentación, pero la más frecuente es la esclerosis múltiple remitente-recurrente, que aparece entre el 85 y 90 por ciento de los casos. Aparece en brotes, tras los cuales puede haber una recuperación total o dejar secuelas.

En un 20 por ciento de los pacientes, las alteraciones visuales son las primeras manifestaciones de la enfermedad. El sujeto suele hablar de visión borrosa y complicaciones cromáticas. Presenta palidez de la papila a la inspección por oftalmoscopio o disminución de los campos visuales. Puede llegar a la ceguera completa. En ocasiones, las alteraciones de la visión no proceden de defectos en la vía visual, sino del sistema de control de los músculos oculares. Así sucede cuando se sufre diplopia, o visión doble, por fallo en la regulación de la convergencia ocular.

Un porcentaje alto de enfermos de esclerosis múltiple experimenta alteraciones motoras en forma de debilidad muscular progresiva en las extremidades, siendo más frecuente en las piernas que en los brazos. Puede desembocar en parálisis. De un modo característico, los síntomas se acentúan con el calor y el ejercicio. Otro síntoma característico es la espasticidad, o aumento del tono muscular, que provoca lentitud y dificultad en los movimientos.

No existe ninguna prueba específica, clínica ni analítica, de la esclerosis múltiple. Su diagnóstico se emite a partir de una completa historia clínica, que incluye un exhaustivo examen neurológico y de evolución del paciente. La prueba más concluyente de la presencia de placas en el cerebro es su visualización en la RMN u otras técnicas de formación de imágenes.

En clínica se recurre también a los potenciales evocados en sus diversas modalidades: visuales, somatosensoriales, auditivos o motores. Esta prueba funcional permite estimar la velocidad de conducción de los impulsos nerviosos a lo largo de una vía y determinar en qué punto puede haber una alteración. La extracción de líquido cefalorraquídeo mediante punción lumbar y su análisis aporta datos orientativos sobre la patología, como la aparición de bandas oligoclonales, el aumento de la celularidad en la fase de brote o la síntesis intratecal de inmunoglobulina G.

Causas del trastorno

A lo largo de la historia de la enfermedad se han establecido numerosas teorías sobre sus causas. Probablemente se trate de un origen multifactorial y se requiera la conjunción de varias circunstancias para que la patología se manifieste. Exponemos a continuación las hipótesis más sólidas:

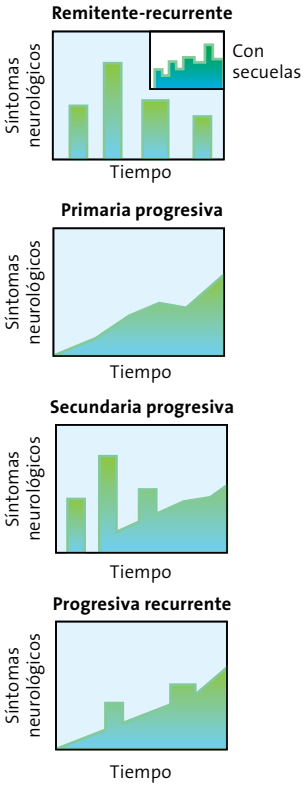
1. Hipótesis genético-ambiental. Si bien se han determinado varias zonas geográficas como de «alto riesgo», dentro de ellas existen diferencias raciales que reflejan una influencia genética. En una zona en la que la incidencia de esclerosis múltiple supone un 0,2 por ciento de la población, la probabilidad de padecer la enfermedad aumenta hasta el 2 por ciento en parientes de segundo grado y hasta el 3 por ciento si el parentesco es de primer grado. Sin embargo, los gemelos monocigóticos tienen una concordancia de solo el 25 por ciento y, en el caso de los dicigóticos, la de un hermano normal. En resumen, las recopilaciones de datos tomados de gemelos, junto con los estudios de niños adoptados o gemelos separados, indican que, aceptado un trasfondo hereditario, la influencia de factores del medio resulta también determinante.

La única región cromosómica asociada a la aparición de la esclerosis múltiple es la que codifica el complejo mayor de histocompatibilidad o antígeno de leucocitos humanos (ALH): la zona 6q.21. Se han descrito tres patrones genéticos de la región II del AHL relacionados con la patología; corresponden a los alelos de clase II de HLA y haplotipos DRB(1*1501), DQA/1*0102) y DQB(1*0602), más frecuentes en personas que padecen la enfermedad que en la población general.

2. Hipótesis inmunitaria. Abundan las pruebas de la presencia de un componente autoinmunitario en el origen o desarrollo de la esclerosis múltiple. En el análisis de líquido cefalorraquídeo y de sangre o suero se aprecia un incremento de índices inflamatorios: interferón-gamma, inmunoglobulinas y citoquinas proinflamatorias. Al realizar el análisis histopatológico, aparecen numerosas células inflamatorias. Por otra parte, la enfermedad responde a tratamientos que modulan la respuesta inmunitaria; mencionemos los esteroides, inmunosupresores o interferón. Por último, la encefalitis experimental autoinmune, un modelo animal de esclerosis múltiple, se establece provocando una reacción inmunitaria frente a componentes mielínicos del propio individuo.

3. Hipótesis infecciosa. En el marco de la posible implicación de agentes infecciosos en el origen de la esclerosis múltiple, se admite que algunos virus comunes podrían presentar epitopos cuya estructura molecular remedase algunas proteínas humanas, como componentes de la mielina. En esa situación se despertaría la respuesta de linfocitos T, que atacarían a los propios oligodendrocitos y desencadenaría la enfermedad; serían, además, responsables de las fases de recidiva.

4. Hipótesis excitotóxica. Alrededor de 1950 se demostró ya que el exceso de glutamato monosódico en la alimentación, un potenciador del sabor utilizado en la gastronomía asiática, podía provocar ceguera. La causa se encuentra en la toxicidad sobre las neuronas del neurotransmisor excitador por excelencia del sistema nervioso, el ácido glutámico. Este aminoácido se libera en la sinapsis para excitar la siguiente neurona y transmitir la información nerviosa.



Variantes de esclerosis múltiple

La forma remitente-recurrente, la más común, aparece en el 85 hasta 90 por ciento de los casos. En ella, la enfermedad se manifiesta en brotes, seguidos de una recuperación total o con mínimas secuelas. La variante primaria progresiva, responsable del 10 por ciento de los casos, presenta un avance paulatino de la enfermedad, sin períodos de remisión. La esclerosis múltiple secundaria progresiva transcurre como una forma remitente-recurrente a la que se superpone un deterioro progresivo. La progresiva-recurrente es más rara (5 por ciento), con una sintomatología progresiva desde su inicio. Tras los brotes de exacerbación, se registra una remisión parcial de los síntomas.

El glutamato liberado en el cerebro se une a receptores específicos que se halla en la membrana de neuronas y células gliales. Los oligodendrocitos expresan receptores de glutamato; su activación provoca la entrada en la célula de iones sodio y calcio que despolarizan la membrana.

Numerosos resultados abonan la hipótesis excitotóxica del origen de las enfermedades desmielinizantes. En clínica se ha comprobado que en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con esclerosis múltiple en fase de brote se observa un incremento de los niveles de ácido glutámico. En algunas patologías desmielinizantes se ha constatado un descenso en la expresión del transportador de glutámico GLT1; con ello se debilita la capacidad de retirar el excedente de glutámico fuera de la célula. En la encefalitis experimental autoinmune, la aplicación de ciertos antagonistas de los receptores glutamatérgicos reduce el daño tisular. Por último, la aplicación directa de glutamato o de sus agonistas provoca alteraciones funcionales e histológicas semejantes a las encontradas en la esclerosis múltiple; el tratamiento con antagonistas promueve una recuperación anatómica y funcional.

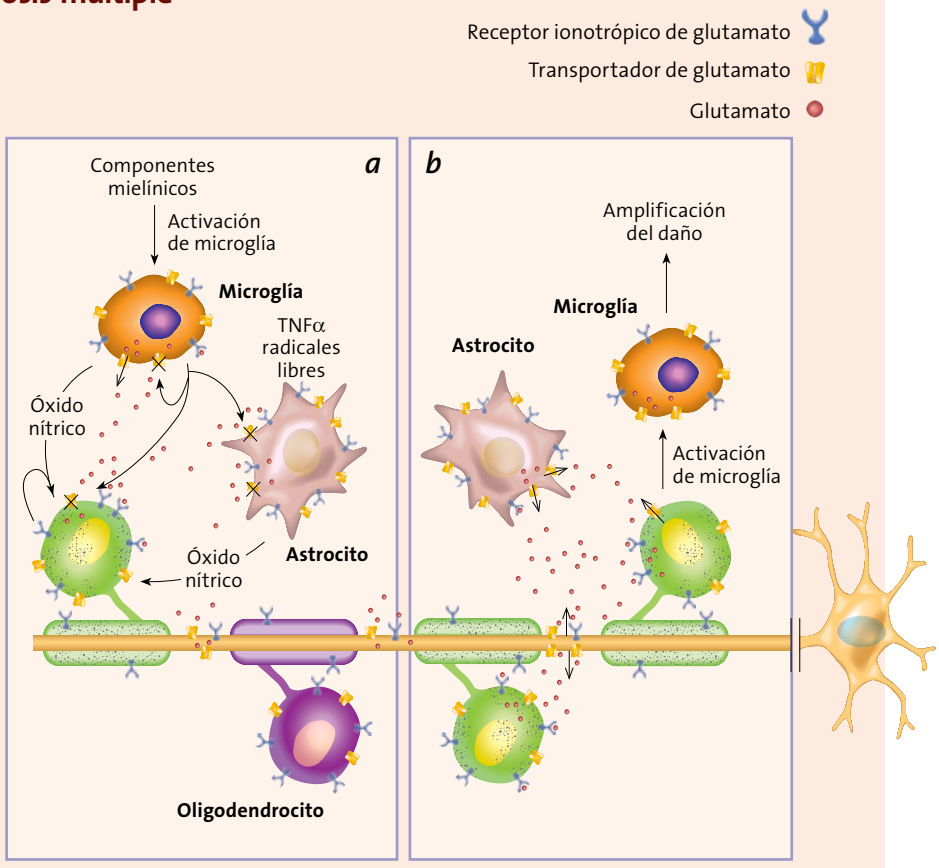
Modelos animales

El estudio de las enfermedades humanas se apoya en modelos animales en los que se investigan los procesos moleculares desencadenantes de las mismas y se ensaya el potencial terapéutico de nuevos fármacos. En la esclerosis múltiple se han utilizado para estudiar varios aspectos:

- *Desmielinización tóxica*, mediante la inducción de compuestos químicos que provocan la muerte de los oligodendrocitos de una forma más o menos específica. Entre las toxinas empleadas se citan la lisolecitina, bromuro de etidio, la cuprizona o el kainato, agonista glutamatérgico.
- *Desmielinización inflamatoria*, en la que se ha inducido una reacción inmunitaria en los animales con la inoculación de extractos de médula espinal, mielina purificada, proteínas o péptidos mielínicos. También se han desarrollado técnicas para provocar una reacción in-

Hipótesis excitotóxica de la esclerosis múltiple

Las células gliales (astrocitos, oligodendrocitos y microglía) expresan en sus membranas receptores y transportadores del ácido glutámico. Determinados componentes de la mielina o elementos exógenos con similitud molecular con la mielina (los virus) podrían activar la microglía que responde mediante la liberación copiosa de glutámico y de factor de necrosis tumoral (TNF-α), radicales libres y óxido nítrico, que alteran a su vez el funcionamiento de los mecanismos de regulación del glutámico extracelular, dañando los oligodendrocitos por sobreactivación de los receptores de glutamato (*a*). Otra posibilidad es una alteración en el propio sistema nervioso (actividad nerviosa excesiva, isquemia cerebral, etcétera) que lleve a un incremento de liberación local de ácido glutámico al medio extracelular que disgregue los oligodendrocitos, cuyos restos pueden desencadenar una respuesta inmune por activación de la microglía (*b*).



flamatoria específica de los oligodendrocitos mediante la inyección de anticuerpos antigalactocerebrósidos (un esfingolípido de la mielina) o con anticuerpos antinucleares tipo 2.

- *Desmielinización vírica*, base del origen infeccioso estudiada en animales a través, entre otros, del virus de la encefalomielitis murina de Theiler.

Estrategias terapéuticas

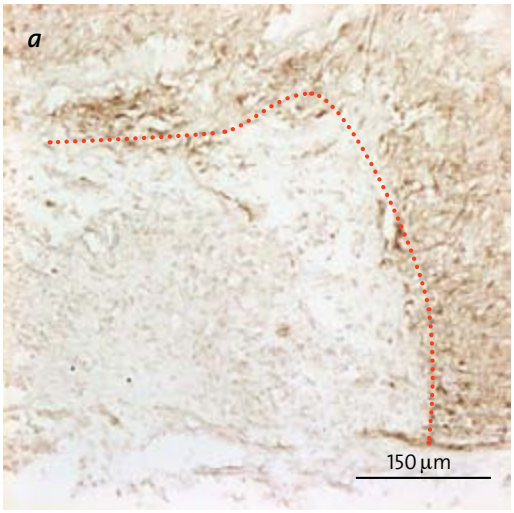
Sin tratamiento radical para la escelrosis múltiple, la investigación farmacológica se afana en pro de tres objetivos: tratar los fenómenos fisiopatológicos que ocurren dentro del trastorno, estrategias para paliar los síntomas y regeneración de los oligodendrocitos y la vaina de mielina perdidos.

Hasta hace poco, la única posibilidad de contrarrestar los efectos de la enfermedad era reducir mediante corticoides el componente inflamatorio asociado. Pero su eficacia se circunscribe a las fases de brote, amortiguando la gravedad de los síntomas. Estos fármacos basan su acción en la reducción del edema, restablecimiento de la barrera hematoencefálica y modulación de la respuesta inmunitaria asociada a la esclerosis múltiple.

En la actualidad, la estrategia terapéutica más utilizada se basa en la supresión o disminución de la respuesta inmunitaria. Alcanza su mayor eficacia en la esclerosis múltiple remitente-recurrente. De los fármacos aplicados, se ha prestado particular atención a los interferones, proteínas antivíricas que sintetiza el propio organismo. Existen tres tipos de interferones: alfa, beta y gamma.

El interferón-gamma, derivado de los linfocitos T, participa en fenómenos inflamatorios y está activado en la enfermedad que nos ocupa. El interferón-beta inhibe los efectos del gamma, razón por la cual se ha propuesto su aplicación terapéutica en la esclerosis múltiple. Tras la administración de interferones-beta de los subtipos 1a y 1b se reduce la gravedad de los síntomas, así como el número y tamaño de las lesiones que revela la RMN. Pero los interferones conllevan numerosos efectos secundarios y provocan reacciones locales en el lugar de inyección, amén de una reacción generalizada similar a una gripe, depresión, fatiga, etcétera.

Se han diseñado también estrategias para «engañar» al sistema inmunitario y que no ataque a la mielina. Es el caso del copolímero I, una mezcla de cuatro aminoácidos. Dotado de una estructura semejante a la mielina, ha demostrado su eficacia en el modelo experimental de encefalitis experimental autoinmunitaria. En la clínica se tolera bien.



Remielinización

Puesto que la mayoría de los síntomas de la esclerosis múltiple derivan directamente del deterioro de la vaina de mielina y de la alteración de la conducción nerviosa a lo largo de los axones, la investigación se centra en promover la remielinización. Este proceso reparador ocurre en fases agudas de la enfermedad, pero es muy limitado en los casos crónicos. No sabemos la razón, salvo que en el parénquima nervioso permanece cierto número de precursores oligodendrogliales «preparados» para proliferar y diferenciarse en nuevas células mielinizantes.

Ahora bien, se ha demostrado que la aplicación de diferentes factores tróficos restablece la mielinización en modelos experimentales. Debido a que la regeneración celular exige que sus progenitores tengan una elevada capacidad proliferativa y migratoria, se está investigando la posibilidad de trasplantar células directamente en el lugar de las lesiones. Las células madre mantienen su carácter altamente pluripotencial con capacidad para convertirse en oligodendrocitos. Ante los problemas éticos que su extracción plantea, se están ensayando trasplantes xenogénicos (células tratadas procedentes de animales), células de Schwann (mielinizan axones en los nervios periféricos), células extraídas del bulbo olfativo o líneas celulares inmortalizadas.

Alberto Pérez Samartín *y* ***Carlos Matute*** *son profesores del departamento de neurociencias de la facultad de medicina y odontología de la Universidad del País Vasco.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 16

EN HUMANOS Y ANIMALES
Imagen de un corte horizontal del cerebro de un paciente con esclerosis múltiple obtenida mediante resonancia magnética nuclear (*b*). La circunferencia roja delimita una placa de desmielinización. Los síntomas neurológicos dependerán de la zona cerebral afectada. Los modelos animales reproducen muchas de las características de la enfermedad, como esta placa de desmielinización en el nervio óptico de un individuo tratado con una excitotoxina kainato (*a*). La línea roja define la frontera entre el tejido sano y el afectado.

Para saber más

The link between excitotoxic oligodendroglial death and demyelinating diseases. C. Matute et al. en *Trends in Neurosciences*, vol. 4, n.º 1, págs. 224-230, 2001.

Diverse targets for intervention during inflammatory and neurodegenerative phases of multiple sclerosis. S. S. Zamvil, L. Steinman en *Neuron*, vol. 38, págs. 685-688, 2003.

Neuroglia. H. Kettenman y B. Ramson. Oxford University Press, 2004.

Myelin biology and disorders. R. A. Lazzarini. Elsevier Academic Press, 2004.

Neurosida: alarma vírica en el cerebro

Millones de personas han muerto víctimas del sida. Su agente causal, el virus de la inmunodeficiencia humana, destruye ciertas neuronas del sistema nervioso, lo que provoca una demencia

GABRIELE ARENDT

EN SÍNTESIS

Demencia por VIH

1 El agente del sida ataca las células inmunitarias, de manera que destruye el escudo protector del organismo humano.

2 El VIH llega también al cerebro y lesiona tanto directa como indirectamente las neuronas, lo que da lugar a una demencia.

3 Existen medicamentos capaces de enlentecer la replicación del virus, pero no de frenarlo por completo. Las citocinas desempeñan una función importante en los ataques del VIH en el cerebro de los pacientes, por lo que las nuevas estrategias terapéuticas se centran en ellas.

En 1980, un auxiliar de vuelo canadiense advirtió una mancha oscura en la piel. Al principio no le dio excesiva importancia, hasta que su médico le diagnosticó una forma especial de cáncer que, por lo común, aparece cuando existe una debilitación del sistema inmunitario. En 1984, el auxiliar de vuelo falleció; entró a formar parte de la historia de una epidemia mortal con el sobrenombre de «paciente 0».

Más o menos por esa época aumentaron en Estados Unidos y en Europa los casos de personas con una enfermedad que parecía que solo afectaba a hombres homosexuales como el «paciente 0». Las defensas inmunitarias de los afectados se encontraban destruidas por completo, con las dramáticas consecuencias que ello comportaba, entre ellas, infecciones incurables. En un inicio, la causa resultó enigmática. No obstante, al enfermar personas que habían recibido transfusiones de sangre, se extendió la hipótesis de que el origen del déficit inmunitario podría residir en un virus. En 1982, la novedosa enfermedad recibió el nombre de síndrome de inmunodeficiencia adquirida, abreviado, sida.

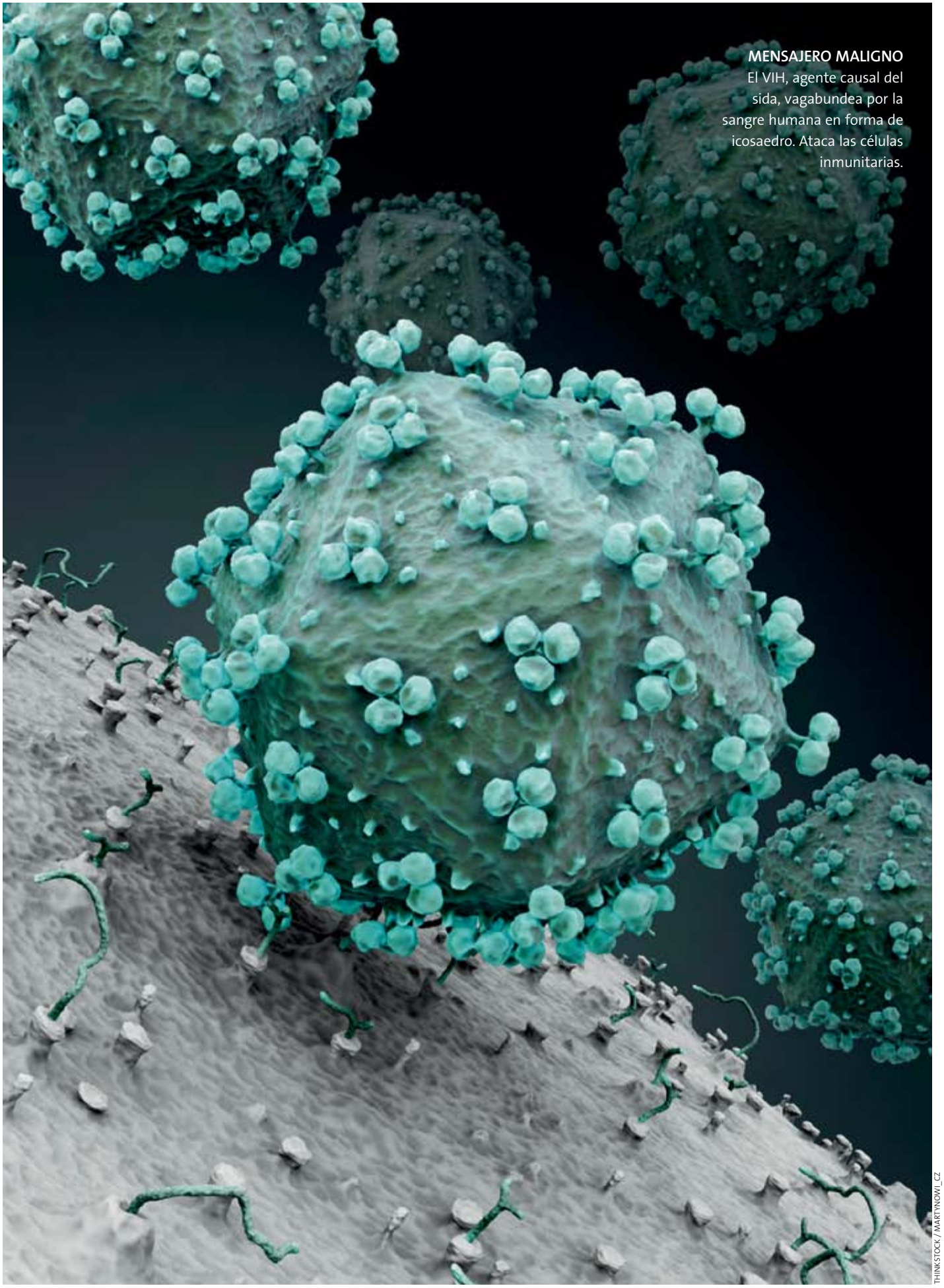
Un año después, un grupo dirigido por François Barré-Sinoussi y Luc Montagnier, del Instituto Pasteur de París, presentó imágenes obtenidas mediante microscopía electrónica de un virus que se había detectado en células de ganglios linfáticos de un paciente con sida. En 1984, los investigadores franceses demostraron que se trataba del agente buscado. Por esas mismas fechas, el virólogo Robert Gallo, del Instituto Nacional de la Salud en Bethesda, anunciaba que había hallado el virus. No fue hasta 2008 cuando el Comité de Premios Nobel puso fin a la pugna por el honor de ser el primer descubridor del agente infeccioso. El jurado concedió a Barré-Sinoussi y a Montagnier el premio Nobel de medicina, por lo que Gallo quedaba apartado del terreno. Fuera de esta polémica, en 1985, un grupo internacional dedicado a la taxonomía vírica acordó un término para el causante del sida: virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Casi treinta millones de personas han muerto por la insólita infección al cabo de más de un cuarto de siglo. Aunque un tratamiento medicamentoso consigue controlar en cierta medida el desarrollo de la enfermedad, todavía no existe una curación definitiva para el sida.

Batalla desde múltiples frentes

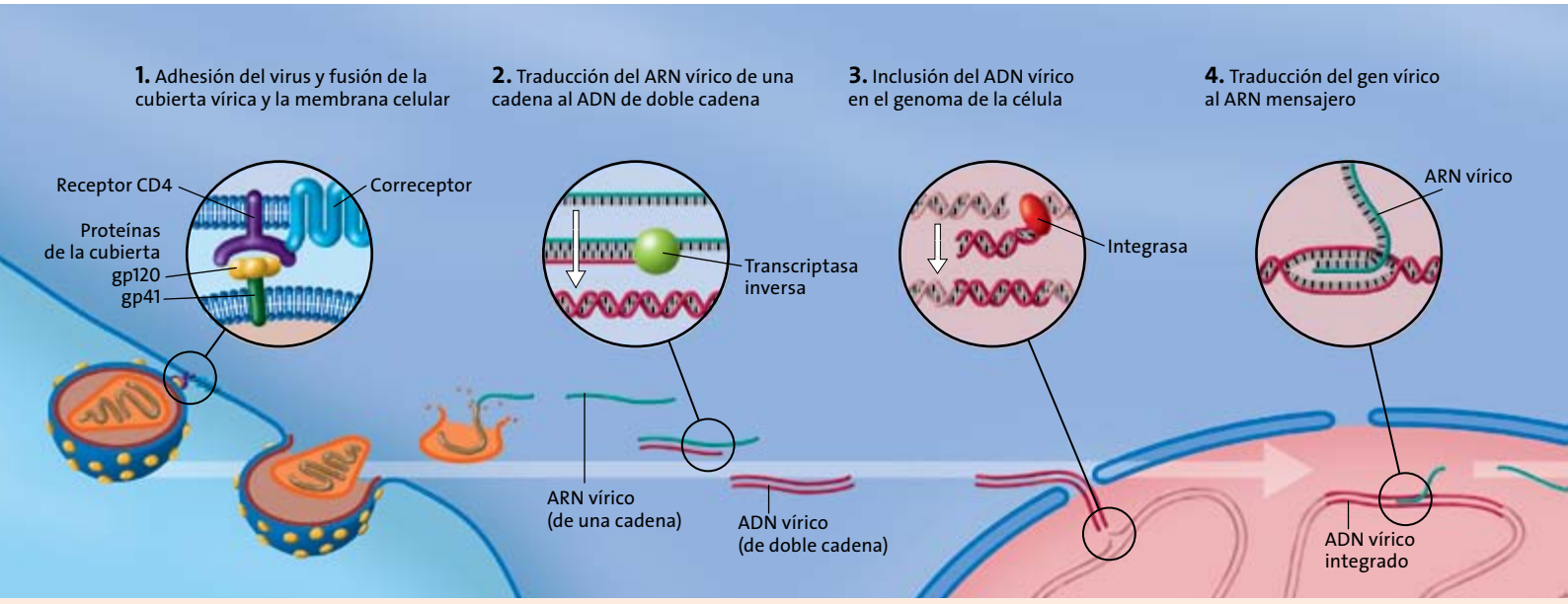
En la actualidad se conoce el ciclo infeccioso del VIH. Este virus penetra también en el cerebro, donde ejerce sus efectos destructores. El «neurosida», como se designa esta forma de la enfermedad, supone un problema ante el cual los médicos se encuentran desarmados. Sin embargo, la investigación médica de los últimos años deja entrever el modo de ayudar a los pacientes en el futuro.

Ya en 1983, antes de la identificación del VIH, el grupo de trabajo dirigido por Jerome Posner, de la Universidad Cornell de Nueva York, describió afectaciones neurológicas en 50 pacientes con sida. Hoy sabemos que el VIH ataca al cerebro de distintos modos: invade y destruye directamente las neuronas, pero también actúa sobre procesos inmunitarios que, a su vez, inciden sobre el tejido nervioso [*véase* «Así destruye el sida las defensas inmunitarias», por Martín A, Nowak y Andrew



MENSAJERO MALIGNO
El VIH, agente causal del sida, vagabundea por la sangre humana en forma de icosaedro. Ataca las células inmunitarias.

THINKSTOCK / MARTYNOWI_CZ



EL VIH manipula la maquinaria cerebral en beneficio propio

Como todos los virus, el de la inmunodeficiencia humana (VIH) necesita una célula hospedadora donde replicarse. Por desgracia, este virus se ha especializado en células del sistema inmunitario, como las células T auxiliares. De este modo, más pronto o más tarde, se destruyen las defensas del organismo humano.

En primer lugar, mediante la proteína superficial gp120, que forma parte de la envoltura del VIH, se adhiere a los receptores CD4 de la membrana de la célula huésped (*1*). A continuación se funden la cubierta vírica y la membrana celular, de manera que el contenido del virus penetra en el interior de la célula. El genoma del VIH está

J. NcMichael; Investigación y Ciencia, octubre de 1995].

Una vez en el cerebro, el virus afecta en primer lugar la microglía, un conjunto de células cerebrales responsables de la inmunidad, la cual va a ser desactivada. Aquí, el VIH encuentra una base segura desde la que puede expandirse [*véase* «Microglía: células con licencia para matar», por Uwe-Karsten Hanisch y Helmut Kettenmann, *en este mismo número*]. Luego afecta los astrocitos, células auxiliares del sistema nervioso en forma de estrella que colaboran con las neuronas en su intercambio de señales. El VIH interfiere esta comunicación, lo que provoca que las células nerviosas mueran.

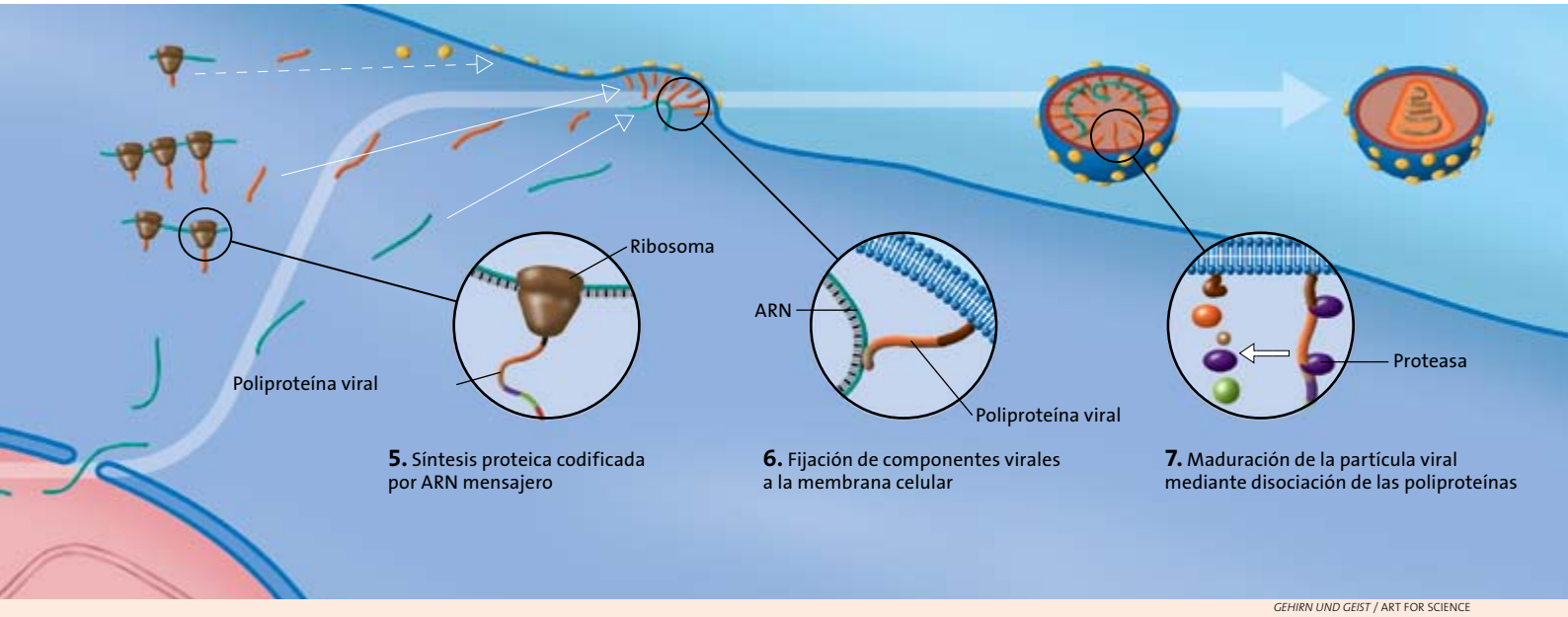
En un principio, la pérdida de neuronas puede compensarse. No obstante, tarde o temprano, aparecen graves consecuencias. Las primeras manifestaciones son ligeros síntomas neurológicos. Los pacientes tienen dificultad en concentrarse, se enlentece su habla, padecen lagunas en la memoria y sufren un estado de ánimo depresivo. Todo ello los lleva a un progresivo retraimiento social.

En esta fase, la mayoría de los pacientes todavía no se sienten enfermos. Excepto el hecho de estar diagnosticados de VIH positivos, no muestran ningún tipo de anomalías. Esta situación suele permanecer invariable durante años e incluso décadas, hasta que, de manera progresiva, las facultades motoras, cognitivas y emocionales acaban afectándose.

El deterioro destaca en especial en el rendimiento de las funciones motoras que dependen de la velocidad de movimientos: los afectados pulsan con mayor lentitud el teclado, tocan con dificultad el piano y la coordinación simultánea de determinadas actividades les resulta cada vez más difícil. Con frecuencia, ello deriva en una incapacidad que afecta a la vida personal y laboral. Al final, el sujeto no puede desempeñar las tareas cotidianas por sí solo, de manera que requiere asistencia. Se calcula que un tercio de los pacientes con sida padecen una demencia más o menos grave asociada al VIH.

Tras el talón de Aquiles del virus

Las modernas combinaciones terapéuticas contra las infecciones por el VIH ejercen aquí poco efecto. Pueden retrasar el avance de la patología, pero no detenerlo. Si bien los medicamentos controlan el



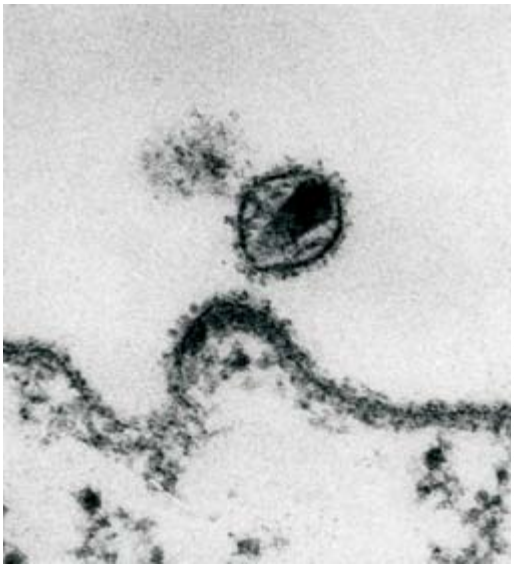
GEHIRN UND GEIST / ART FOR SCIENCE

formado por ácido ribonucleico (ARN), por lo que no puede ser leído por la célula. Para conseguirlo, una enzima aportada por el propio virus, la transcriptasa inversa, copia la cadena del ARN en una copia del ácido desoxirribonucleico (ADN) (*2*). Luego, otra enzima vírica, la integrasa, se introduce en el ADN de la célula huésped (*3*). De esta forma, el virus alcanza el núcleo celular y puede utilizar su maquinaria en provecho propio: a partir del ADN vírico, unas enzimas reconstruyen el ARN (*4*) que codifica la producción de proteínas víricas (*5*). Dichas proteínas y el ARN se reúnen y forman nuevas partículas víricas que, como viriones todavía inmaduros, abandonan la célula (*6*). En la última etapa, la enzima proteasa divide de forma adecuada las proteínas del virus (*7*), con lo que el VIH, ya maduro, puede invadir nuevas células. Modernos medicamentos contra el sida pueden interferir en cada uno de los pasos del proceso replicativo de VIH.

virus en la sangre, lo que aumenta la esperanza de vida del paciente [*véase* «Curar la infección por el VIH», por Javier Martínez-Picado; INVESTIGACIÓN Y CIENCIA, julio de 2013], el envejecimiento natural del cerebro actúa como cofactor agravante de las lesiones provocadas por el virus. A ello pueden sumarse trastornos típicos de la vejez: arteriosclerosis o la enfermedad de Alzheimer, entre otros.

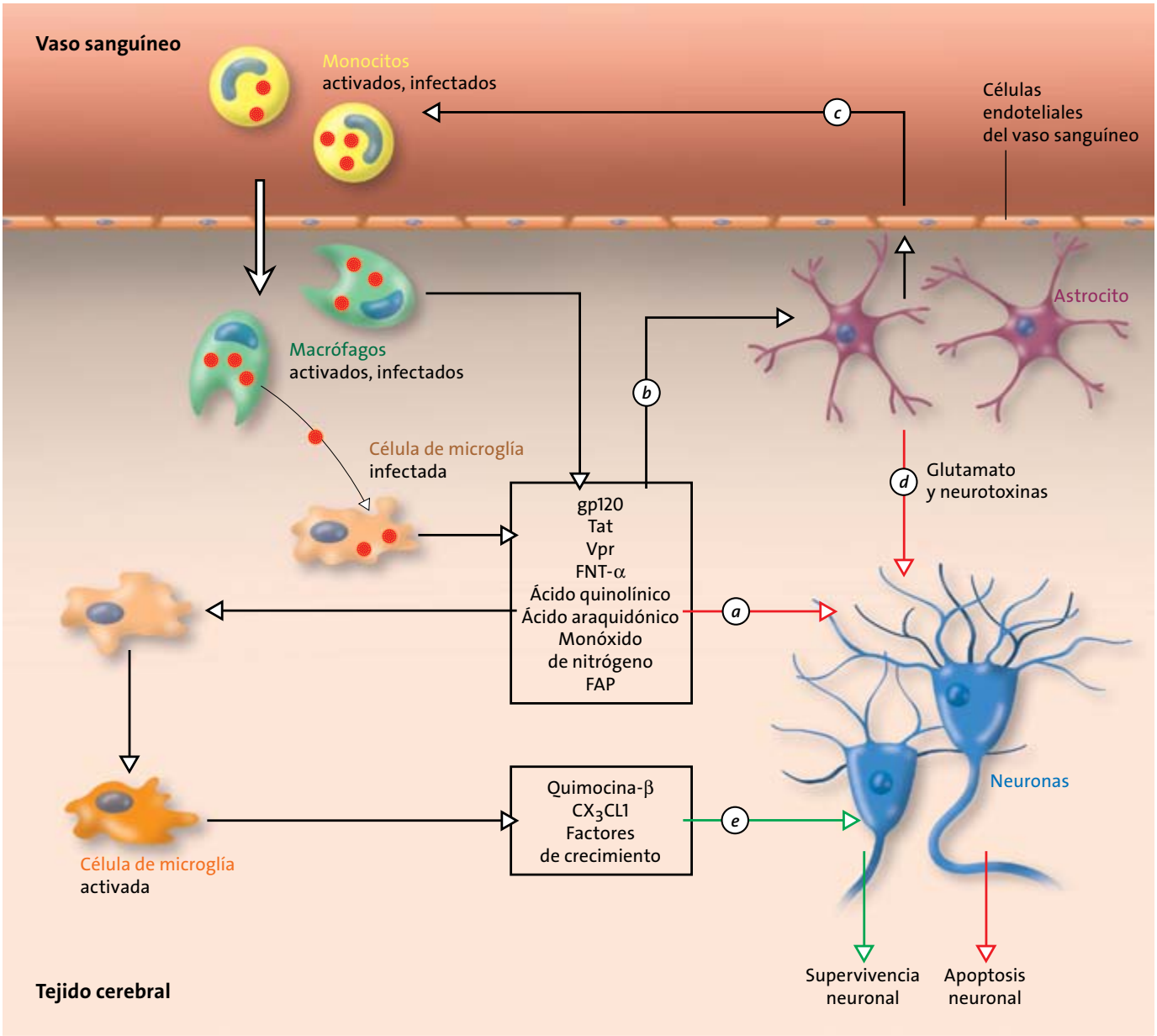
Hoy en día se dispone de 24 medicamentos de uso frecuente y de 6 de uso excepcional en la lucha contra las temidas complicaciones de la infección por el VIH. Estos fármacos atacan al virus en distintos puntos. En concreto, los inhibidores nucleósidos y no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTR e INNTR, respectivamente) evitan que el virus pueda transmitir su información genética de forma legible para la célula. El siguiente paso en el ciclo reproductor del virus consiste en la implantación del genoma vírico en el de la célula invadida. Los inhibidores de la integrasa interrumpen el proceso, ya que bloquean la enzima necesaria para que este proceso llegue a buen puerto. Otros fármacos bloquean la proteasa del VIH, enzima necesaria para la constitución de proteínas víricas. Por otra parte, mediante los antagonistas del receptor CCR5 se impide el anclaje del virus en la membrana de la célula.

Con el fin de tratar las infecciones en esta enfermedad, debe administrarse una combinación de al menos tres fármacos antirretrovíricos de este tipo, cifra que en ocasiones se eleva a nueve. Mediante



HANSWALTER ZENTGRAF, DKFZ HEIDELBERG

NACIMIENTO DE UN VIRUS
La imagen por microscopía electrónica muestra cómo brota un nuevo VIH de una célula.



Cómo actúa el VIH en el cerebro

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) llega al cerebro a través de los monocitos, células inmunitarias de la sangre que atraviesan la barrera hematoencefálica y que evolucionan transformándose en macrófagos. El virus ataca a las células inmunitarias cerebrales, es decir, a la microglía. Por una parte, los macrófagos y la microglía infectados liberan proteínas del VIH, tales como las glucoproteínas gp120, el transactivador de la transcripción (Tat) y la proteína R (Vpr), las cuales ejercen una acción tóxica sobre las neuronas (*a*). Por otra, producen otras sustancias, entre ellas citocinas como TNF-α (factor necrotizante tumoral-α), ácido quinolínico, ácido araquidónico, monóxido de nitrógeno y factor activador de las plaquetas (PAF) que, a su vez, pueden dañar las neuronas.

Estas sustancias activan otras células de microglía y astrocitos (*b*). Los astrocitos excitados aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, de forma que pueden penetrar en el cerebro más monocitos infectados (*c*); al mismo tiempo liberan calcio y glutamato, disminuyendo la captación de glutamato. Un exceso de estos neurotransmisores puede ejercer una acción tóxica lesiva para las neuronas. Junto con otras neurotoxinas, el glutamato induce las neuronas al suicidio, es decir, a la apoptosis (*d*).

Pero también se desarrollan mecanismos protectores (*flecha verde*). Los macrófagos activados, es decir, microglía y astrocitos, liberan sustancias (quimocina beta, CX_3CL1 y factores especiales de crecimiento) que impiden la apoptosis neuronal, regulan su equilibrio del calcio y disminuyen la toxicidad de la proteína gp120 del VIH (*e*).

GEHIRN UND GEIST / ART FOR SCIENCE

una serie de marcadores, se mide la disminución de la carga vírica en sangre que han propiciado los medicamentos. La medición a través del líquido cefalorraquídeo (medio nutritivo del cerebro) resulta más complicada, ya que el líquido no se deja extraer de forma tan sencilla para objetivos diagnósticos. Sin embargo, hoy sabemos que, en alrededor de un 15 por ciento de los pacientes infectados, el virus se replica en el líquido cefalorraquídeo más rápidamente que en la sangre. En 2007, nuestro grupo demostró que cuanto mayor es el nivel de replicación del VIH en el líquido cefalorraquídeo respecto al de la sangre, más aumenta el deterioro de las funciones cerebrales.

Barrera difícil de saltar

Los medicamentos antirretrovíricos se topan con una dificultad a la hora de alcanzar el cerebro, a saber, la barrera hematoencefálica [*véase* «Romper la barrera cerebral», por Jeneen Interlandi; Investigación y Ciencia, agosto de 2013]. Un grupo dirigido por Scott Letendre, de la Universidad de California en San Diego, investigó en 2008 la capacidad que presentan dichos fármacos para penetrar en el sistema nerviosos central. Contaron con la participación de casi 500 pacientes infectados por el VIH. En sus conclusiones indicaron que, como cabía esperarar, la carga vírica en el líquido cefalorraquídeo disminuía tanto más cuanto mejor superaba la barrera el medicamento administrado.

Por fortuna, la mayoría de los fármacos actuales poseen una alta capacidad de penetración, según refleja la creciente supervivencia de los pacientes con neurosida, según constató en 2003 un grupo encabezado por Gregory Dore, del Centro Nacional para la Epidemiología e Investigación Clínica en Darlinghurst. Años antes, entre 1993 y 2000, se había registrado un constante aumento de la demencia asociada al VIH.

Es probable que la demencia se deba a que el virus pone en marcha procesos que dañan de forma indirecta el cerebro. El VIH actúa sobre un grupo de moléculas que ejercen la función de mensajeros del sistema inmunitario: las citocinas. A través de las proteínas de su envoltura, el virus puede aumentar o disminuir su liberación; además, puede interferir la unión de las citocinas con los receptores de las células inmunitarias. De ese modo, actúan directamente sobre los mecanismos de comunicación del sistema inmunitario y, como consecuencia, se produce una inflamación crónica del cerebro.

En 2009, Thorsten Nolting, de nuestro grupo, junto a otros científicos, marcó radiactivamente citocinas en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con sida. Querían comprobar cuáles de estos transmisores desempeñan una función esencial en los procesos inflamatorios. En efecto, determinadas variantes de estas moléculas (el interferón gamma, la interleucina 1 alfa, la interleucina 15 o el factor necrotizante tumoral alfa, entre otras) presentaban en los pacientes con demencia unas concentraciones más altas que en las personas sanas. Es probable que dichas sustancias desencadenen reacciones inflamatorias destructoras. Otras citocinas (la interleucina 1, la interleucina 4 y la interleucina 10) se hallaban, por el contrario, aumentadas en los pacientes infectados por el VIH tratados y sin síntomas neurológicos, por lo que parecían ejercer una función más bien protectora.

Sería interesante saber si la destrucción de neuronas puede evitarse mediante el bloqueo de los transmisores agresivos. A partir del «patrón de citocinas» en el líquido cefalorraquídeo sería posible identificar aquellos pacientes con riesgo elevado de sufrir lesiones cerebrales por una infección vírica. Sigue sin esclarecerse si la misma citocina puede producir en las células y tejidos cerebrales efectos diversos durante estadios distintos de la enfermedad.

En el futuro, la investigación neuromédica debe extremar su atención en las citocinas con el fin de descubrir medicamentos que frenen los fatales procesos inflamatorios cerebrales. Hasta ahora, los intentos terapéuticos han fracasado. Solo los antagonistas de los receptores NMDA (bloquean el receptor del N-metil-D-aspartato de las neuronas) parecen ejercer algún efecto. En este punto cabe hablar del medicamento memantina, utilizado en la enfermedad de Alzheimer. En el año 2000, Avindra Nath, por entonces en la Universidad de Kentucky en Lexington, y sus colaboradores consiguieron paliar el deterioro neuropsicológico en pacientes infectados por el VIH. Sin embargo, la investigación debe continuar: todavía no disponemos de un planteamiento terapéutico definitivo.

Gabriele Arendt *dirige la consulta de neurosida en la Clínica Neurológica de la Universidad Heinrich Heine de Düsseldorf.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 64

THINKSTOCK

EL SÍMBOLO
Desde 1991 el lazo rojo expresa solidaridad con los infectados por el VIH.

Para saber más

Intrathecal viral replication and cerebral deficits in different stages of human immunodeficiency virus disease. G. Arendt et al. en *Journal of Neurovirology*, vol. 13, págs. 225-232, 2007.

Cytokine findings in the CSF of HIV-positive patients. T. Nolting y G. Arendt en *Future HIV Therapy*, vol. 2, págs. 59-67, 2008.

Measurement of soluble inflammatory mediators in cerebrospinal fluid of human immunodeficiency virus-positive patients at distinct stages of infection by solid-phase array. T. Nolting et al. en *Journal of Neurovirology*, vol. 15, págs. 390-400, 2009.

The spectrum of neuro-AIDS desorders: Pathophisiology, diagnosis and treatment. G. Arendt en *Formely Archives of Neurology*, vol. 69, n.º 2, 2012.

Early microstructural white matter changes in patients with HIV: A diffusion tensor imaging study. B. Stubbe-Dräger, M. Deppe, S. Mohammadia et al. en *BMC Neurology*, vol. 12, n.º 1, págs. 12-23, 2012.

Increases in CFS dopamine in HIV patients are due to dopamine transporter 10/10-repeat allele wich is more frequent in HIV-infected individuals. A. Horn, S. Du, G. Arendt et al. en *Journal of Neural Transmission*, vol. 120, págs. 1411-1419, 2013.

Leucoencefalopatía megalencefálica

De origen genético, esta patología neurodegenerativa afecta a la mielina, clave para la transmisión de los impulsos eléctricos en el cerebro. De momento no existe un tratamiento para esta enfermedad rara

RAÚL ESTÉVEZ, ÓSCAR TEIJIDO, ANTONIO ZORZANO Y MANUEL PALACÍN

EN SÍNTESIS

Vacuolas aislantes

1 Gracias a la capa protectora de mielina, las neuronas pueden transmitir señales a velocidades de 120 metros por segundo.

2 Las células de la oligodendroglía contribuyen a la formación de mielina. En el sistema nervioso se las conoce como oligodendrocitos; en el el sistema nervioso periférico, como células de Schwann.

3 Bajo el término leucodistrofia se engloban las enfermedades mielínicas de origen hereditario y que se caracterizan por la presencia de vacuolas en las láminas de la mielina que aíslan los axones del sistema nervioso central.

El sistema nervioso se compone del sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP), que interaccionan entre sí, reciben señales y transmiten información. Son responsables de la mayoría de nuestros actos involuntarios (el latido cardíaco, entre otros) y voluntarios (dar un paseo). El SNC consta de cerebro y médula espinal; el SNP está constituido por neuronas sensoriales, que detectan estímulos externos, y motoneuronas, que conectan el sistema nervioso central con el tejido muscular.

Las neuronas son las unidades funcionales y estructurales del sistema nervioso. En el cerebro humano existen alrededor de cien mil millones de ellas. Desarrollan unas proyecciones especializadas, las dendritas, encargadas de recibir, integrar y transmitir estímulos eléctricos (potenciales sinápticos) hacia el soma neuronal.

Cuando el sumatorio integrado de potenciales sinápticos que reciben las dendritas supera el umbral de excitación neuronal despolarizante (más cargas positivas en el interior), se abren canales permeables para el ion de sodio dependientes de voltaje. Hay entonces una entrada de sodio a favor de gradiente electroquímico que produce una despolarización aún mayor de la célula. Esta despolarización provoca la apertura de más canales de sodio por un mecanismo de retroalimentación, lo que incrementa el valor de la despolarización. Posteriormente, se abren canales permeables para el ion de potasio dependientes de voltaje, con lo cual sale este ion hacia el exterior de la neurona, y repolariza el potencial de membrana. Actúa entonces la bomba de sodio y potasio, que transporta iones de sodio al medio extracelular y iones de potasio hacia el interior de la célula con consumo de energía. La acción de esta bomba lleva a la neurona a su estado inicial de equilibrio. Todo este proceso se conoce como potencial de acción.

Vaina de mielina

El potencial de acción viaja a través de otra estructura neuronal, el axón, hasta el botón terminal de la neurona; aquí activa neuronas vecinas mediante la liberación de neurotransmisores. En vertebrados, la mayoría de los axones están recubiertos por una vaina de mielina. Por su color y su apariencia grasienta, la mielina recibe a menudo el apelativo de materia blanca.

La vaina de mielina recuerda, en su forma de actuar, al aislante que rodea un cable eléctrico. Los iones no fluyen a través de las zonas cubiertas por mielina; el potencial de acción no puede, pues, regenerarse en esas zonas. Para prevenir la caída de la señal eléctrica, la mielina se interrumpe a intervalos periódicos en los nódulos de Ranvier. En estos espacios se regenera la señal. Esta conducción saltatoria consume menos energía y procede con mayor rapidez. En los axones carentes de mielina, el potencial de acción debe regenerarse a lo largo del axón. No solo se trata de un proceso que requiere un enorme dispendio energético, sino que se desarrolla también con suma lentitud.

Así, gracias a la capa protectora de mielina, las neuronas pueden transmitir señales a velocidades de 120 metros por segundo. Estos impulsos nerviosos se transmiten a través de complejísimas redes neuronales. El cerebro humano es la estructura, natural o artificial, más compleja de la Tierra.

La formación de la mielina se produce gracias a la acción de unas células del cerebro conocidas como oligodendroglía. En cuanto a sus células componentes, se habla de oligodendrocitos en el SNC y de células de Schwann en el SNP.

Por lo que concierne a los propios componentes de la mielina, importa reparar en ciertas proteínas, como la proteína básica de la mielina (PBM), que asegura una correcta compactación de esta, y en la concentración muy alta de lípidos (colesterol, fosfolípidos y glicolípidos), que confieren a la materia blanca su capacidad de aislante eléctrico.

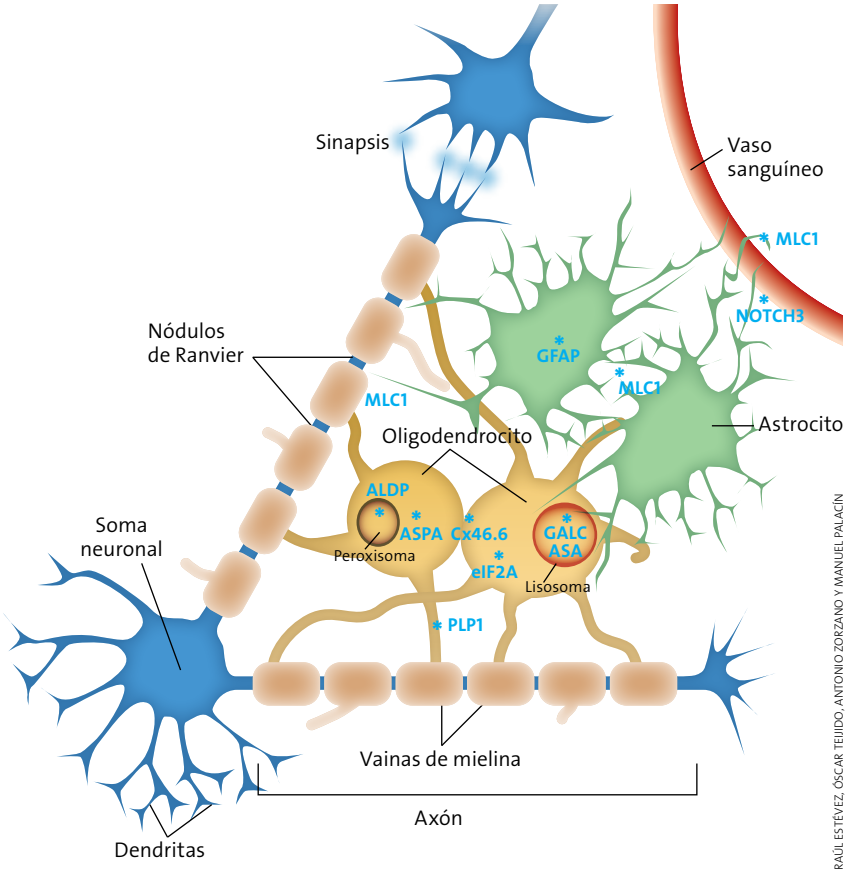
Deterioro en la transmisión

Las leucodistrofias agrupan, en principio, las enfermedades causadas por problemas en el crecimiento y mantenimiento de la vaina de mielina. El término *leucodistrofia* se ha construido con las raíces griegas *leuco* («blanco»), *trofia* («crecimiento») y *dis* («enfermedad»). Si la vaina de mielina está dañada, se reduce la velocidad de la transmisión de la señal a través del axón, lo que repercute de un modo negativo en el funcionamiento del sistema nervioso.

Hoy se prefiere reservar el término leucodistrofia a las enfermedades mielínicas de origen genético, pero no a las que tienen una procedencia autoinmunitaria (la esclerosis múltiple) o ambiental (derivadas de una exposición a disolventes orgánicos, por ejemplo). Se recurre al término leucoencefalopatía para designar las leucodistrofias que afectan al sistema nervioso central.

Existen muchos genes que se responsabilizan del correcto funcionamiento de la mielina. Los hay implicados en formar, directa o indirectamente, algún componente de la mielina. Las mutaciones que pueden presentar estos pueden heredarse de una forma recesiva (cuando los cambios afectan a ambos alelos, el paterno y el materno), de una forma dominante (si basta la mutación de un alelo) o de una forma ligada al cromosoma X. En algunas leucodistrofias, la mutación aparece de manera espontánea y no existe transmisión hereditaria.

Una vez conocidos los diferentes genes causantes de cada tipo de leucodistrofia, se han clasificado estas según la función de los productos génicos. De este modo, se han catalogado en leucodistrofias provocadas por trastornos en los lípidos y proteínas de la mielina y otros trastornos. Asimismo, también se han clasificado las leucodistrofias según un criterio histopatológico. Se habla, en este caso, de trastornos desmielinizantes (mielina anormal), hipomielinizantes (reducción en la cantidad de mielina) y trastornos espongiformes (degeneración quística de la mielina).



RAÚL ESTÉVEZ, ÓSCAR TEIJIDO, ANTONIO ZORZANO Y MANUEL PALACÍN

SINAPSIS AFECTADA
En una sinapsis neuronal típica, el axón se encuentra rodeado de la vaina de mielina y las células productoras de esta, los oligodendrocitos. Los astrocitos, células de la glía, ciñen a los vasos sanguíneos. Los asteriscos indican las proteínas que se encuentran afectadas en algunos casos de leucodistrofias; de esta manera se registra su ubicación celular y subcelular.

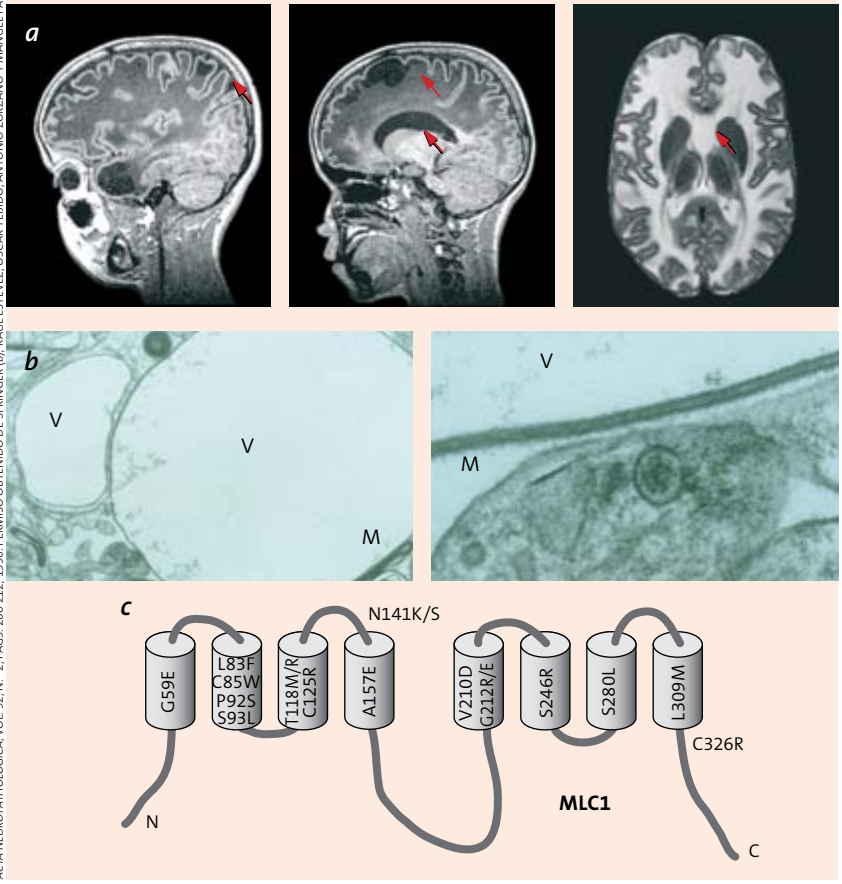
Trastornos lipídicos y proteicos

En las leucodistrofias provocadas por trastornos lipídicos, aunque la mielina llega a formarse, lo hace de un modo anormal, con lo que se originan trastornos desmielinizantes. Un caso representativo es la adrenoleucodistrofia, ligada al cromosoma X. Aquí el defecto metabólico consiste en una deficiencia en el catabolismo de los ácidos grasos de cadena larga (VLCFA), lo que se traduce en su acumulación. La enfermedad se debe a la pérdida de función del transportador peroxisomal ABCD1 (ALDP). Esta proteína se aloja en los peroxisomas; se supone que se halla implicada en el transporte de los VLCFA al peroxisoma. Existen estrategias para reducir los niveles de ácidos grasos de cadena larga, como una dieta baja en estos componentes o la administración de aceites especiales, como el aceite de Lorenzo.

Otros trastornos lipídicos, causados por la deficiencia en la actividad de ciertas enzimas en el compartimento lisosomal, son la enfermedad de

La enfermedad al descubierto

A través de las imágenes por resonancia magnética nuclear de un paciente con leucoencefalopatía megalencefálica con quistes subcorticales (ML), se observa un cerebro hipertrofiado y la formación de los característicos quistes, los cuales, de color oscuro, aparecen en el área frontoparietal (*izquierda y centro*) y temporal-anterior (*derecha*). Las flechas rojas indican la presencia de quistes (*a*). El examen histopatológico revela la presencia de vacuolas (V) de gran tamaño; aquí, la mayor de ellas se encuentra cubierta en parte por mielina (*izquierda*). En la fotografía de la derecha se muestra un detalle de la vaina de mielina (M) con su estructura típica de distribución periódica de bandas más o menos densas (*b*). Abajo se esquematiza la estructura secundaria de la proteína MLC1, en la que se muestran algunas de las mutaciones puntuales encontradas en pacientes de leucoencefalopatía megalencefálica (*c*).



DE: MARJO VAN DER KNAAP EN *ANNALS OF NEUROLOGY*, VOL. 37, PÁGS. 324-34, 1995. PERMISO OBTENIDO DE JOHN WILEY AND SONS INC (*a*); DE: MARJO VAN DER KNAAP EN *ACTA NEUROPATHOLOGICA*, VOL. 92, N.º 2, PÁGS. 206-212, 1996. PERMISO OBTENIDO DE SPRINGER (*b*); RAÚL ESTÉVEZ, ÓSCAR TEIJIDO, ANTONIO ZORZANO Y MANUEL PALACÍN (*c*)

Krabbe (leucodistrofia globoide celular) y la leucodistrofia metacromática. La enfermedad de Krabbe se origina por mutaciones en la galactocerebrósido b-galactosidasa (GALC), una enzima lisosómica. Estas mutaciones llevan a un catabolismo deficiente de galactolípidos exclusivos de la mielina. A la deficiencia de la enzima arilsulfatasa A hemos de atribuir la leucodistrofia metacromática, que se caracteriza por la acumulación de un compuesto tóxico para las neuronas (el sulfato cerebrósido).

Otros trastornos afectan a componentes proteicos de la mielina y producen un fenotipo hipomielinizante. Citemos la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, causada por mutaciones en el gen *PLP1*, que codifica la proteína proteolípido 1. La falta de PLP1 se acompaña de un déficit en otras proteínas de la mielina. Se cree que la presencia de proteína PLP1 defectuosa daña el tráfico normal de otras proteínas en la mielina y provoca apoptosis de la oligodendroglía. Otro gen responsable de la misma patología es el que cifra la proteína conexina 46.6, cuya disfunción afectaría a las uniones entre oligodendrocitos,, de manera que perturba su homeostasis.

Otros tipos de la enfermedad

En otras leucodistrofias se observa una degeneración quística de la mielina. Se habla entonces de una leucoencefalopatía de tipo espongiforme. La enfermedad de Canavan, un ejemplo arquetípico, se debe a una deficiencia de aspartatoacilasa, enzima presente en oligodendrocitos; el defecto provoca la acumulación de ácido N-acetilaspártico (NAA) en el cerebro, lo que se traduce en una degeneración espongiforme del mismo, unido a un desproporcionado aumento en el volumen encefálico (macrocefalia). Aunque se cree que el ácido NAA cumple diversas funciones en el sistema nervioso central, una de las principales sería la de actuar como osmorregulador, es decir, de controlador del volumen celular de las neuronas mielínicas.

Existen otros tipos de leucoencefalopatías causadas por mutaciones en distintos genes y cuya base bioquímica se desconoce, aunque sepamos la función del gen. Cabe mencionar la enfermedad vascular CADASIL, caracterizada por mutaciones en el gen *Notch3*; la enfermedad de Alexander, de tipo hipomielinizante y que se desencadena por mutaciones espontáneas en el gen *GFAP* presente en otro tipo de neuroglía, los astrocitos, y la enfermedad hipomielinizante CACH, una ataxia infantil que se origina por alteraciones en subunidades del factor de iniciación de la traducción 2B (el F2B).

En general, los trastornos desmielinizantes están provocados por defectos génicos que producen la acumulación de un compuesto tóxico para los oligodendrocitos; los trastornos hipomielinizantes obedecen a una disfunción proteica que afecta a la función de las células formadoras de

mielina, y los trastornos espongiformes afectarían vías implicadas en el control del volumen celular.

Neurodegeneración lenta

Nuestro grupo de investigación de la Universidad de Barcelona viene ocupándose desde hace un tiempo de las bases moleculares de la leucoencefalopatía megalencefálica con quistes subcorticales (MLC), un tipo de leucoencefalopatía espongiforme cuyo mecanismo patológico se ignora.

En 1995, Marjo van der Knaap y su grupo informaron de un trastorno caracterizado clínicamente por presentar macrocefalia, deterioro de las funciones motoras (espasticidad, dificultad para la marcha y ataxia) y una actividad intelectual fronteriza entre la inteligencia normal y el retraso mental.

Según observaron, la enfermedad se manifestaba en una fase precoz de la infancia, a veces en los primeros meses de vida. Seguía una evolución clínica progresiva, aunque lenta. Este desarrollo pausado contrastaba con los estudios de resonancia magnética, que revelaban un cerebro hipertrofiado con una sustancia blanca anormalmente difusa y la aparición de quistes subcorticales en las regiones frontales, en las temporales anteriores del cerebro o en ambas.

Tras una exhaustiva investigación bioquímica y metabólica no se encontró ninguna anomalía que pudiera clasificar la leucoencefalopatía megalencefálica con quistes subcorticales dentro de los otros grupos conocidos de leucoencefalopatías.

La biopsia cerebral de un paciente puso de manifiesto la existencia de vacuolas, múltiples y de distinto tamaño. Aparecían en las zonas externas de la vaina de mielina, pero nunca en las internas y medianas, las cuales permanecían intactas. La observación se correspondía con la lentitud de la degeneración que ocurría en los pacientes: al afectar solo a las capas externas, no repercutía de forma tan drástica en la conducción nerviosa.

El gen *MLC1*

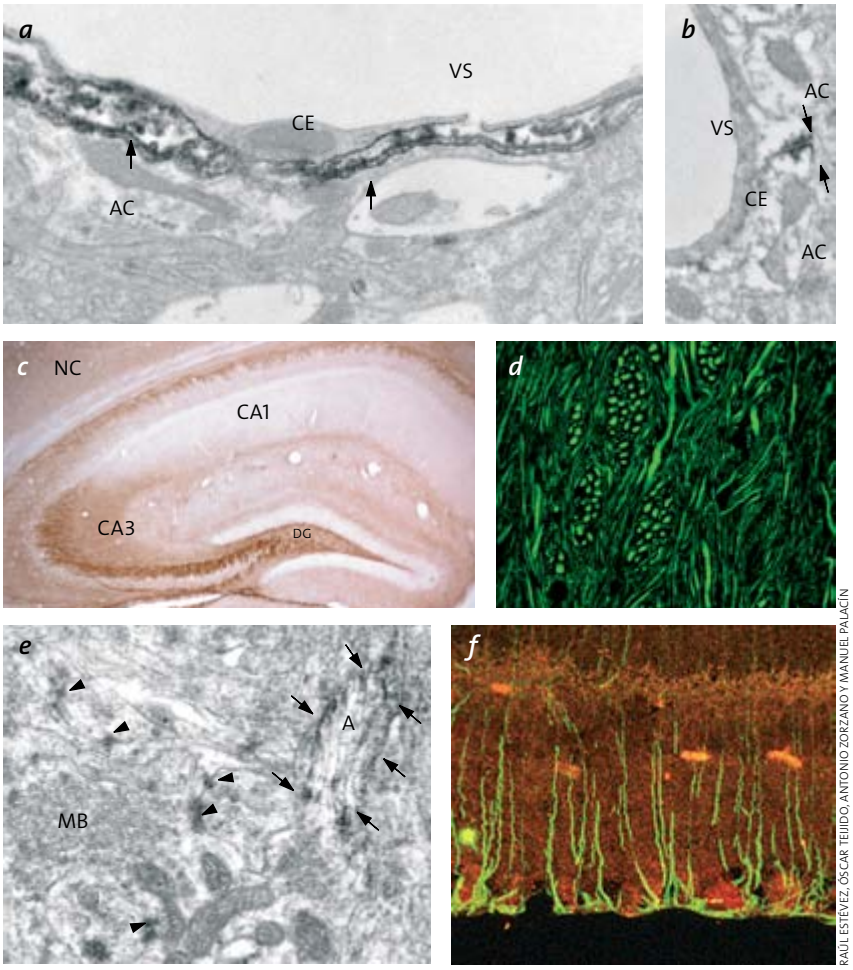
Para ahondar en su naturaleza, se aplicaron técnicas de genética molecular humana. Se identificó así a *MLC1* como el primer gen responsable de la enfermedad. Este gen codifica una proteína dotada de ocho dominios transmembrana. Aunque de función todavía desconocida, la proteína guarda homología con canales de potasio, lo que induce a pensar que podría desempeñar tareas de transporte. Se han descubierto hasta un total de 26 mutaciones distintas (mutaciones puntuales incluidas), inserciones y delecciones. El ARN mensajero de *MLC1* se expresa mayoritariamente en el cerebro.

Existen pacientes con el fenotipo característico de MLC, aunque sin mutaciones en el gen *MLC1*. Los estudios de ligamiento genético, por su parte, excluyen el locus de *MLC1*. Esto indica que hay al menos un segundo gen responsable de la leucoencefalopatía megalencefálica.

Por otra parte, el gen *MLC1* podría también hallarse implicado en otras enfermedades del sistema nervioso. En ese contexto, se ha relacionado un cambio de un aminoácido (L309M) de la proteína MLC1 con la esquizofrenia catatónica.

Proteína MLC1

Para comprender la patología de la leucoencefalopatía megalencefálica, hemos de determinar la ubicación de la proteína MLC1 en el sistema nervioso central. Nuestros resultados han mos-

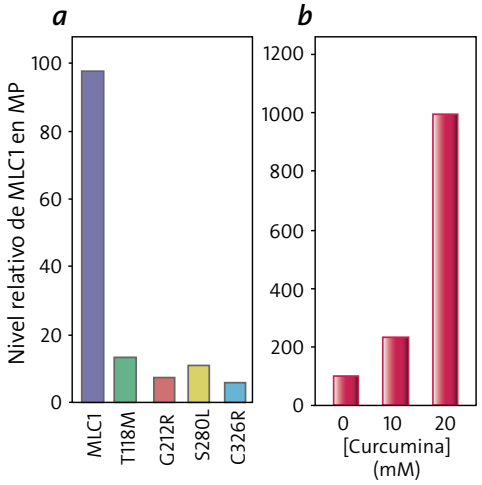


RAÚL ESTÉVEZ, ÓSCAR TEIJIDO, ANTONIO ZORZANO Y MANUEL PALACÍN

RESIDENCIA DE LA MLC1
Las imágenes muestran los enclaves de residencia de la proteína MLC1 en los sistemas nerviosos central y periférico, a saber: en pies astrocitarios (AC) alrededor de las células endoteliales (CE) de los vasos sanguíneos (VS) en fibras musgosas del hipocampo (DG: giro dentado; NC, neocorteza, CA1 y CA3, capas hipocampales); en axones de la médula espinal (*d*) en axones (*a*) de las fibras musgosas del hipocampo, pero no en los botones sinápticos de estas fibras (MB) alojadas en las neuronas ganglionares de la retina (*rojo*); tampoco en las células de Müller (*verde*).

MUTACIONES Y EFECTOS

En los enfermos de leucoencefalopatía megalencefálica, las mutaciones reducen la llegada de la proteína MLC1 a la membrana plasmática (MP) (*a*). La curcumina, un compuesto obtenido del curry, mejora la llegada a la MP de los mutantes afectos de leucoencefalopatía megalencefálica (*b*).



RAÚL ESTÉVEZ, ÓSCAR TEIJIDO, ANTONIO ZORZANO Y MANUEL PALACÍN

trado que la proteína MLC1 se encuentra en los astrocitos; se concentra en la glía de Bergmann del cerebelo y en procesos astrocitarios que rodean barreras neuronales, como células ependimales o pies astrocitarios alrededor de vasos sanguíneos. Por experimentos de microscopía electrónica sabemos que la proteína MLC1 reside en las uniones de membrana entre astrocitos, lo mismo que otras proteínas comprometidas en el flujo de iones, como las conexinas. Además, la proteína MLC1 se encuentra en axones de neuronas en el SNC, como se observa en la médula espinal.

La proteína se expresa, además, en el sistema nervioso periférico. En el ojo, MLC1 se encuentra principalmente en neuronas ganglionares, que son las que forman conexiones directamente con el nervio óptico. Nos hallamos, en definitiva, ante un patrón de expresión que guarda correlación con los fenotipos clínicos observados en la enfermedad.

El lugar de alojamiento de la proteína MLC1 y su homología con canales iónicos abona la idea de una posible intervención de la proteína en el flujo de iones. Hemos recurrido a técnicas de electrofisiología para medir corrientes iónicas, sin éxito hasta ahora. Probablemente, MLC1 necesita de proteínas accesorias para llevar a cabo su función fisiológica; una hipótesis coherente con la existencia de otros genes responsables de la leucoencefalopatía megalencefálica.

Mecanismo molecular de patogénesis

En nuestros modelos celulares in vitro, la proteína MLC1 se localiza en la membrana plasmática, al igual que ocurre in vivo. Para entender el mecanismo molecular de patogénesis, introdujimos in vitro algunas mutaciones puntuales de enfermos con leucoencefalopatía megalencefálica. Para todas las mutaciones estudiadas, el defecto común era la disminución de la cantidad de proteína detectada.

En todas las mutaciones estudiadas se observa un defecto común: la disminución de la cantidad de proteína en la membrana. A través de ensayos bioquímicos, se demostró que las mutaciones de leucoencefalopatía megalencefálica desestabilizan a la proteína MLC1; se trata de alteraciones que provocan un plegamiento anómalo de la proteína, lo que conlleva una degradación de esta.

Basándonos en estudios de otros investigadores, que sugieren que la curcumina o el glicerol corrigen defectos de plegamiento en otras proteínas, investigamos si reparaba también el defecto de estabilidad en MLC1 causado por mutaciones encontradas en quienes sufrían leucoencefalopatía megalencefálica.

Nuestros estudios han mostrado que el tratamiento con curcumina o glicerol de modelos celulares in vitro que expresan la proteína MLC1 con mutaciones encontradas en pacientes, mejora su expresión en la membrana. La curcumina no es tóxica (es un componente del curry), y se puede administrar con total seguridad a humanos. Podría ser utilizada como terapia para pacientes afectos con MLC, pero son necesarios muchos estudios in vivo. De hecho, la curcumina se encuentra en ensayos clínicos de fase II en humanos en el tratamiento antitumoral.

Son numerosas todavía las cuestiones pendientes de respuestsa. ¿Cuál es la función del gen *MLC1*? ¿Existen otros genes responsables de la leucoencefalopatía megalencefálica? ¿Cuál es el mecanismo molecular y el fenotipo de la enfermedad? ¿Podremos desarrollar terapias específicas para los pacientes? Esperamos poder responder a algunas de estas preguntas en un futuro no muy lejano.

Raúl Estévez *es profesor del departamento de ciencias fisiológicas del campus Ciencias de la Salud del Hospital Bellvitge de la Universidad de Barcelona.* ***Óscar Teijido*** *trabaja en el Instituto Nacional de Salud del Niño y Desarrollo Humano de los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU.* ***Antonio Zorzano*** *y* ***Manuel Palacín*** *investigan en el Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro* n.º 16

Para saber más

Mutations of MLC1 (KIAA0027), encoding a putative membrane protein, cause megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. P. A. J. Leegwater et al. en *American Journal of Human Genetics*, vol. 68, págs. 831-838, 2001.

Update on genetic disorders affecting white matter. E. M. Kaye en *Pediatric Neurology*, vol. 24, págs. 11-24, 2001.

Localization and functional analyses of the MLC1 protein involved in megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. O. Teijido et al. en *Human Molecular Genetics*, vol. 13, págs. 2581-2591, 2004.

Molecular mechanisms of MLC1 and Glial-CAM mutations in megalencephalic leukoencephalopathy wuth subcortical cysts. T. López-Hernández et al. en *Human Molecular Genetics*, vol. 20, n.º 16, págs. 3266-3277, 2011.

Disrupting MLC1 and GlialCAM and ClC-2 interactions in leukodystrophy entaiis glial chloride channel dysfunction. M. J. Hoegg-Beiler et al. en *Nature Communications*, vol. 5, art. 3475, 2014.

CATÁLOGO DE PRODUCTOS

PROMOCIONES

5 EJEMPLARES AL PRECIO DE 4

Ahorre un 20 %

5 ejemplares de *MENTE Y CEREBRO*
o 5 ejemplares de *TEMAS*
por el precio de 4 = 26,00 €

SELECCIONES TEMAS

Ahorre más del 30 %

Ponemos a su disposición grupos de 3 títulos de *TEMAS* seleccionados por materia.

3 ejemplares al precio de 2 = 13,00 €

❶ ASTRONOMÍA
Planetas, Estrellas y galaxias, Presente y futuro del cosmos

❷ BIOLOGÍA
Nueva genética, Virus y bacterias, Los recursos de las plantas

❸ COMPUTACION
Máquinas de cómputo, Semiconductores y superconductores, La información

❹ FÍSICA
Núcleos atómicos y radiactividad, Fenómenos cuánticos, Fronteras de la física

❺ CIENCIAS DE LA TIERRA
Volcanes, La superficie terrestre, Riesgos naturales

❻ GRANDES CIENTÍFICOS
Einstein, Newton, Darwin

❼ MEDICINA
El corazón, Epidemias, Defensas del organismo

❽ CIENCIAS AMBIENTALES
Cambio climático, Biodiversidad, El clima

❾ NEUROCIENCIAS
Inteligencia viva, Desarrollo del cerebro, desarrollo de la mente, El cerebro, hoy

❿ LUZ Y TÉCNICA
La ciencia de la luz, A través del microscopio, Física y aplicaciones del láser

TAPAS DE ENCUADERNACIÓN

DE *INVESTIGACIÓN Y CIENCIA*
ANUAL (2 tomos) = 10,00 €
más gastos de envío = 5,00 €

Si las tapas solicitadas, de años anteriores, se encontrasen agotadas remitiríamos, en su lugar, otras sin la impresión del año.

MENTE y CEREBRO

Precio por ejemplar: 6,50€

MyC 1: Conciencia y libre albedrío
MyC 2: Inteligencia y creatividad
MyC 3: Placer y amor
MyC 4: Esquizofrenia
MyC 5: Pensamiento y lenguaje
MyC 6: Origen del dolor
MyC 7: Varón o mujer: cuestión de simetría
MyC 8: Paradoja del samaritano
MyC 9: Niños hiperactivos
MyC 10: El efecto placebo
MyC 11: Creatividad
MyC 12: Neurología de la religión
MyC 13: Emociones musicales
MyC 14: Memoria autobiográfica
MyC 15: Aprendizaje con medios virtuales
MyC 16: Inteligencia emocional
MyC 17: Cuidados paliativos
MyC 18: Freud
MyC 19: Lenguaje corporal
MyC 20: Aprender a hablar
MyC 21: Pubertad
MyC 22: Las raíces de la violencia
MyC 23: El descubrimiento del otro
MyC 24: Psicología e inmigración
MyC 25: Pensamiento mágico
MyC 26: El cerebro adolescente
MyC 27: Psicograma del terror
MyC 28: Sibaritismo inteligente
MyC 29: Cerebro senescente
MyC 30: Toma de decisiones
MyC 31: Psicología de la gestación
MyC 32: Neuroética
MyC 33: Inapetencia sexual
MyC 34: Las emociones *
MyC 35: La verdad sobre la mentira
MyC 36: Psicología de la risa
MyC 37: Alucinaciones
MyC 38: Neuroeconomía
MyC 39: Psicología del éxito
MyC 40: El poder de la cultura
MyC 41: Dormir para aprender
MyC 42: Marcapasos cerebrales
MyC 43: Deconstrucción de la memoria
MyC 44: Luces y sombras de la neurodidáctica
MyC 45: Biología de la religión
MyC 46: ¡A jugar!
MyC 47: Neurobiología de la lectura
MyC 48: Redes sociales
MyC 49: Presiones extremas
MyC 50: Trabajo y felicidad
MyC 51: La percepción del tiempo
MyC 52: Claves de la motivación
MyC 53: Neuropsicología urbana
MyC 54: Naturaleza y psique
MyC 55: Neuropsicología del yo
MyC 56: Psiquiatría personalizada
MyC 57: Psicobiología de la obesidad
MyC 58: El poder del bebé
MyC 59: Las huellas del estrés
MyC 60: Evolución del pensamiento
MyC 61: TDAH
MyC 62: El legado de Freud
MyC 63: ¿Qué determina la inteligencia?
MyC 64: Superstición
MyC 65: Competición por el cerebro
MyC 66: Estudiar mejor

(*) Disponible solo en formato digital

Cuadernos MENTE y CEREBRO

Precio por ejemplar: 6,90€

Cuadernos 1: El cerebro
Cuadernos 2: Emociones
Cuadernos 3: Ilusiones
Cuadernos 4: Las neuronas
Cuadernos 5: Personalidad, desarrollo y conducta social
Cuadernos 6: El mundo de los sentidos
Cuadernos 7: El sueño
Cuadernos 8: Neuroglía

TEMAS de INVESTIGACIÓN Y CIENCIA

Precio por ejemplar: 6,50€

T-1: Grandes matemáticos *
T-2: El mundo de los insectos *
T-3: Construcción de un ser vivo *
T-4: Máquinas de cómputo
T-5: El lenguaje humano *
T-6: La ciencia de la luz
T-7: La vida de las estrellas
T-8: Volcanes
T-9: Núcleos atómicos y radiactividad
T-10: Misterios de la física cuántica *
T-11: Biología del envejecimiento *
T-12: La atmósfera
T-13: Presente y futuro de los transportes
T-14: Los recursos de las plantas
T-15: Sistemas solares
T-16: Calor y movimiento
T-17: Inteligencia viva
T-18: Epidemias
T-19: Los orígenes de la humanidad *
T-20: La superficie terrestre
T-21: Acústica musical
T-22: Trastornos mentales
T-23: Ideas del infinito
T-24: Agua
T-25: Las defensas del organismo
T-26: El clima
T-27: El color
T-28: La consciencia *
T-29: A través del microscopio
T-30: Dinosaurios
T-31: Fenómenos cuánticos
T-32: La conducta de los primates
T-33: Presente y futuro del cosmos
T-34: Semiconductores y superconductores
T-35: Biodiversidad
T-36: La información
T-37: Civilizaciones antiguas
T-38: Nueva genética
T-39: Los cinco sentidos
T-40: Einstein
T-41: Ciencia medieval
T-42: El corazón
T-43: Fronteras de la física
T-44: Evolución humana
T-45: Cambio climático
T-46: Memoria y aprendizaje
T-47: Estrellas y galaxias
T-48: Virus y bacterias
T-49: Desarrollo del cerebro, desarrollo de la mente
T-50: Newton
T-51: El tiempo *
T-52: El origen de la vida *
T-53: Planetas
T-54: Darwin
T-55: Riesgos naturales
T-56: Instinto sexual
T-57: El cerebro, hoy
T-58: Galileo y su legado
T-59: ¿Qué es un gen?
T-60: Física y aplicaciones del láser
T-61: Conservación de la biodiversidad
T-62: Alzheimer
T-63: Universo cuántico *
T-64: Lavoisier, la revolución química
T-65: Biología marina
T-66: La dieta humana: biología y cultura
T-67: Energía y sostenibilidad
T-68: La ciencia después de Alan Turing
T-69: La ciencia de la longevidad
T-70: Orígenes de la mente humana
T-71: Retos de la agricultura
T-72: Origen y evolución del universo
T-73: El sida
T-74: Taller y laboratorio
T-75: El futuro de la energía (I)
T-76: El futuro de la energía (II)

(*) Disponible solo en formato digital

INVESTIGACIÓN Y CIENCIA

Precio por ejemplar: 6,50€

BIBLIOTECA SCIENTIFIC AMERICAN

Edición en rústica

N.º ISBN	TITULO	P.V.P.
012-3	El sistema solar	12 €
016-6	Tamaño y vida	14 €
025-5	La célula viva	32 €
038-7	Matemática y formas óptimas	21 €

Edición en tela

N.º ISBN	TITULO	P.V.P.
004-2	La diversidad humana	24 €
013-1	El sistema solar	24 €
015-8	Partículas subatómicas	24 €
017-4	Tamaño y vida	24 €
027-1	La célula viva (2 tomos)	48 €
031-X	Construcción del universo	24 €
039-5	Matemática y formas óptimas	24 €
046-8	Planeta azul, planeta verde	24 €
054-9	El legado de Einstein	24 €

GASTOS DE ENVÍO

(Añadir al importe del pedido)

	España	Otros países
1er ejemplar	2,00 €	4,00 €
Por cada ejemplar adicional	1,00 €	2,00 €

Para efectuar su pedido:
Teléfono: (34) 934 143 344
A través de nuestra Web:
www.investigacionyciencia.es

Las ofertas son válidas hasta agotar existencias.

Disponible el n.º 66

MENTE y CEREBRO

LA REVISTA DE PSICOLOGÍA Y NEUROCIENCIAS

ESTUDIAR MEJOR

Las técnicas de aprendizaje, a examen

- **Las ventajas del olvido**
- **Los efectos del yoga**
- **Bases neurológicas de la tartamudez**
- **Tratamiento de la depresión crónica**

SERIE - Neurofilosofía de las emociones y la moral

- **Culpa y responsabilidad**

Y más...

Para suscribirse:

www.investigacionyciencia.es
Teléfono: 934 143 344
administracion@investigacionyciencia.es

Prensa Científica, S.A.